

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE N°
843

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André BEASSE

Né à Montsurs (Mayenne), le 13 Août 1905

7

L'ACIDE ASCORBIQUE
ET SON ROLE
EN
THÉRAPEUTIQUE

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, Boulevard St-Germain, 93
1936

PACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André BEASSE

Né à Montsurs (Mayenne), le 13 Août 1905

L'ACIDE ASCORBIQUE
ET SON ROLE
EN
THÉRAPEUTIQUE

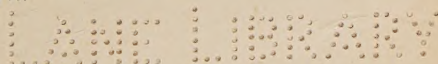
Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, Boulevard St-Germain, 93

1936



LE DOYEN . . . ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREROUCKET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	LAUBRY.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCCQUOT

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIFFY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ...		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie
RUPPE	Stomatologie.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

*qui exerce depuis 30 ans
la médecine dans mon
pays natal.*

A MA MERE

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE,
Monsieur le Professeur A. CLERC,
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE RENNES

INTRODUCTION

Depuis quelques années des travaux extrêmement importants ont été consacrés par les chimistes et par les biologistes au facteur antiscorbutique. La vitamine C a été extraite des tissus animaux et végétaux à l'état de pureté. Sa composition chimique a été déterminée de façon précise et il est actuellement très facile de la reproduire par synthèse.

Nous avons en même temps acquis des notions intéressantes sur le rôle joué par cette vitamine dans les échanges nutritifs. Douée de propriétés à la fois oxydantes et réductrices, elle permet aux cellules de fixer l'oxygène de l'air sur l'hydrogène de leur protoplasma et préside ainsi à la fonction respiratoire indispensable à la vie.

Dans l'organisme complexe de l'homme et des animaux, la vitamine C intervient pour activer la nutrition de plusieurs organes très importants.

Elle paraît **indispensable** à la maturation des globules rouges et à la solidité des parois vasculaires, à la croissance des dents et à la nutrition des os.

Les profonds désordres observés au cours du scorbut, dans le métabolisme du chlore, du sodium, de la cholestérine, montrent l'importance du facteur antiscorbutique, pour la régulation de tous les échanges nutritifs.

On ne saurait donc s'étonner des arrêts de croissance des hypotrophies provoquées par une alimentation scorbutique ; mais les travaux les plus récents révèlent certains faits inattendus.

Nous apprenons que le cristallin contient une proportion de vitamine C plus forte que la plupart des autres tissus, mais qu'il perd cette abondante provision quand il présente des lésions de cataracte.

D'autre part, la pigmentation des Addisonniens disparaît sous l'influence d'une cure de jus de fruit et le principe antiscorbutique intervient dans les processus de pigmentation de la peau, des muqueuses et de l'iris.

Enfin, nous commençons à entrevoir les relations qui s'établissent entre les hormones et les vitamines.



Cette rapide énumération des connaissances récemment acquises sur le Facteur Antiscorbutique est forcément incomplète, mais elle nous paraît nécessaire pour montrer que certains problèmes de biochimie fort ardues et en apparence purement théoriques, intéressent directement la pratique médicale.

Le médecin peut dès maintenant prescrire une vitamine C synthétique et la donner à très hautes doses aux enfants atteints de scorbut avéré ou latent.

Il peut avoir recours à cette médication dans des circonstances où son emploi n'avait pas été envisagé jusqu'à présent, telles que syndrômes hémorragiques, hyperpigmentations cutanées, maladie d'Addison, caries dentaires, états dystrophiques, intoxications, tumeurs malignes.

Il s'agit en somme d'un médicament très actif dont les possibilités déjà étendues s'accroissent chaque jour des travaux nombreux qui lui sont consacrés, et dont l'importance mérite qu'on le classe dès maintenant, à côté des grands noms de notre pharmacopée.

PLAN

Dans la première partie nous montrerons, au cours du premier chapitre, comment un certain nombre de chercheurs ont tiré un parti véritablement génial de quelques observations fort simples et sont arrivés à définir les diverses affinités chimiques de la vitamine C, à l'isoler, à l'analyser, à la fabriquer synthétiquement.

Puis, dans un deuxième chapitre, nous exposerons les méthodes analytiques à la fois simples et précises qui permettent de déceler la vitamine antiscorbutique et de la doser exactement dans les aliments les plus divers et dans tous les tissus de l'organisme.

Cette étude est intéressante au point de vue de l'hygiène alimentaire, mais elle pose des problèmes encore obscurs : pourquoi la corticale de la surrénale, le cristallin, l'ovaire et l'hypophyse contiennent-elles plus de vitamine C que les autres tissus ? Question actuellement sans réponse.

Dans un troisième chapitre nous montrerons que la plupart des accidents cliniques, bien connus, du scorbut s'expliquent par l'action de la vitamine C

sur les organes hématopoïétiques, sur les vaisseaux, sur le métabolisme général.

Ces trois chapitres préliminaires nous permettront d'arriver à la deuxième partie de notre travail : *l'exposé des nombreux emplois thérapeutiques de l'acide ascorbique.*

Comme nous l'avons déjà signalé, elle dépasse largement le cadre du scorbut — et c'est au cours d'affections aussi variées que nombreuses, que nous verrons les indications de la vitamine C ou acide ascorbique.

HISTORIQUE

Le facteur antiscorbutique longuement étudié de 1907 à 1913 par HOLST et FROLICH (Christiania) classé dans la catégorie des vitamines d'abord par Funk en 1914, puis après de nombreuses recherches en 1919, par Drummond, était encore, il y a moins de 10 ans, complètement indéterminé quant à sa nature chimique. Si l'on se reporte à l'excellent ouvrage sur les vitamines de Mme RANDOIN et M. SIMONNET, paru en 1927, on voit qu'à ce moment les notions essentielles sur la Vitamine C se ramènent à ceci :

C'est une substance hydrosoluble, qui existe en grande quantité dans certains aliments comme le chou, le citron, la tomate, fait complètement défaut dans la viande de bœuf, dans les farines, les graisses, l'œuf et dont la propriété chimique la plus remarquable est sa facilité d'oxydation.

Sans doute, a-t-on déjà précisé toute une série de particularités touchant les modifications que font subir au facteur C la température, la dessiccation, l'action de nombreux réactifs, de la lumière, etc.

Mais les essais d'isolement n'ont encore donné que très peu de résultats.

En partant de la concentration des jus végétaux actifs, BEZSSONOFF a obtenu un produit chimiquement non déterminé qui est actif à petites doses. ZILVA a réalisé une sorte de sirop concentré également très actif. Mais la nature du facteur antiscorbutique est encore tout à fait indéterminée, et il n'y a pas encore de réaction chimique établie pour la caractériser : c'est pour les uns un composé ternaire, pour d'autres, un composé azoté.

Aujourd'hui, la nature de la vitamine C est particulièrement connue grâce au labeur de toute une série de chercheurs.

M. SZENT GYÖRGYI, *professeur à l'Institut de Chimie Médicale de Szeged (Hongrie).*

PREMIERE PARTIE

COMPOSITION CHIMIQUE DE LA VITAMINE C

Son rôle dans les processus d'oxydation tissulaire

M. Szent Györgyi a été amené à s'intéresser à la vitamine C par une voie inattendue.

Depuis plus de 10 ans, il était persuadé que la respiration doit se faire par processus physico-chimiques analogues dans les tissus végétaux et animaux. Il croyait également que la corticale des surrénales joue un rôle important dans le mécanisme des oxydations biologiques. Hanté par ces hypothèses, il étudie les systèmes d'oxydation dans le monde végétal et animal de 1924 jusqu'à 1927.

Au cours de ses recherches, il fait quelques observations intéressantes sur les peroxydases. Voici la plus importante, celle qui a orienté tous les travaux ultérieurs.

Il s'agit d'une réaction obtenue à l'aide d'eau oxygénée, de quelques gouttes de teinture de gaïac et de jus de rave.

1° On sait que si on ajoute à une solution de peroxydase purifiée, quelques gouttes de solution alcoolique de gaïac et quelques gouttes d'eau oxygénée diluée dans de l'eau, il se produit une couleur bleue, témoin de l'activité de la peroxydase;

2° Maintenant, on fait agir les mêmes réactifs sur du jus de raves qui contiennent des peroxydases. On remarque qu'aucune couleur n'apparaît. Jusqu'à présent, les chimistes ont pensé que la réaction est négative, parce qu'elle est empêchée par des substances indéterminées ;

Cette explication ne satisfait pas Szent Györgyi.

3° Après avoir mélangé le jus de raves et la teinture de gaïac, il ajoute de l'eau oxygénée goutte à goutte.

Au début, aucune coloration n'apparaît, mais si l'on continue à verser des gouttes d'eau oxygénée, on voit tout à coup une couleur verte qui fonce peu à peu.

Les premières gouttes de H_2O_2 n'ont pas oxydé le gaïac en présence de peroxydase, parce que ces gouttes ont été occupées par une autre réaction.

Leur oxygène a été accaparée par des substances réductrices contenues dans le jus de raves.

Ces diverses substances constituent ce que l'auteur appelle le « Reducing Factor » (R. F.)

Il s'agit maintenant de savoir quelle est la nature de ce facteur réducteur que l'auteur retrouve dans un certain nombre de jus de fruits, toujours associé avec des peroxydases.

Szent Györgyi découvre alors la présence d'un agent fortement réducteur dans la *corticale des surrénales*, il réussit même à l'isoler, à le purifier, à analyser ses propriétés physiques et chimiques.

C'est un hydrocarbure qui répond à la formule $C^8H^8O^6$, mais comme sa composition n'est pas parfaitement connue, l'auteur lui donne provisoirement le nom de *acide hexuronique*.

Cette substance montre une activité biologique appréciable, même quand elle est diluée dans une grande quantité d'eau.

Elle paraît susceptible de jouer un rôle important dans le mécanisme des oxydations qui se produisent dans tous les tissus animaux.

Ainsi se termine la deuxième étape des travaux de Szent Györgyi.

Dans une première période, il a découvert au sein des tissus végétaux un facteur réducteur dont la composition reste encore mystérieuse.

Dans une deuxième période, il a trouvé et isolé dans les corticales surrénales, une substance réductrice bien définie, appelée *acide hexuronique*.

Dans une troisième série de recherches, l'auteur revient aux tissus végétaux, et avec beaucoup de peine il finit par en extraire une substance absolument identique à l'acide hexuronique. Elle paraît très répandue dans le monde végétal, et constitue une portion fort importante du Facteur Réducteur, qui contient par ailleurs d'autres réducteurs, en particulier des *phénols*.

Après avoir extrait l'acide hexuronique des tissus végétaux et des surrénales, S. G. se préoccupe d'étudier plus complètement ses fonctions biologiques et sa structure moléculaire.

A. — Fonctions biologiques de l'acide ascorbique.

Elles sont étudiées en 1931 sur la feuille de chou.

Première expérience. — Un morceau de feuille de chou coupé avec précaution afin de ne pas le traumatiser, est enfermé dans un spiromètre. La feuille absorbe de l'O : 2,5, 6 cc pour chaque gramme de tissu et par ”.

Deuxième expérience. — La feuille de chou est *broyée*, puis enfermée dans le même appareil. Elle respire beaucoup moins et n'absorbe que 1 ou 2 grammes d'O pour chaque gramme de tissu et par ”.

Les traumatismes subis par le tissu végétal ont certainement détérioré le mécanisme qui lui permet de respirer.

Quelle est la nature des lésions produites par le broyage de la feuille?

Si l'on examine la feuille aussitôt après le broyage, on s'aperçoit grâce à des réactifs colorants appropriés, qu'elle contient un acide hexuronique normal. Mais 5 minutes plus tard cet acide a subi une oxydation. On peut en conclure que dans la feuille de chou broyée, l'acide hexuronique subit une oxydation et que l'O. accumulé dans des molécules n'est pas absorbé par la feuille encore vivante.

Le broyage a sans doute détruit quelque ferment, intermédiaire indispensable, entre l'acide hexuronique et le tissu végétal ; ferment chargé de convoier

l'O. du premier au second, et qui, d'après les classifications adoptées en chimie, doit être considéré comme un réducteur.

Troisième expérience. — La feuille de chou est soumise à l'ébullition avant d'être enfermée dans le spiromètre. Elle n'absorbe plus d'O et l'acide hexuronique reste intact et non oxydé.

Cette expérience permet de conclure que l'ébullition a détruit une enzyme chargée de transporter l'O de l'air, et de le fixer sur l'acide hexuronique.

Ce ferment a été isolé et étudié par l'auteur, qui lui donne le nom d'hexoxydase.

De ces trois expériences, on peut tirer une conclusion :

L'acide hexuronique est placé au sein des tissus végétaux entre deux ferments, l'un qui l'oxyde, et l'autre qui le réduit. L'ensemble de ce système peut être représenté par le schéma suivant :

O — Hexoxydase — Acide Hexuronique — ferment réducteur — H.

Il constitue une sorte de chaîne qui permet à l'O atmosphérique d'entrer en combinaison avec l'H des tissus.

Szent Gyorgyi a pu d'ailleurs réaliser une série d'expériences très démonstratives en mettant en présence :

1° Du glutathion et le ferment hexoxydase;

2° Du glutathion + ac. hexuronique + hexoxydase.

Dans le premier mélange il ne se produit rien, le glutathion reste intact.

Dans le deuxième mélange le glutathion est oxydé.

L'acide hexuronique joue ici le rôle d'un catalyseur, il prend l'O offert par l'enzyme, et il le transporte sur le glutathion. (En d'autres termes l'ac. hexuronique est oxydé par l'enzyme et réduit par le glutathion.)

Il était intéressant de savoir si l'acide hexuronique peut jouer dans les tissus animaux le rôle de catalyseur, que S. G. avait si bien mis en évidence à l'aide de feuilles de chou et de glutathion. Cette question a été résolue en 1934 par HARRISON, par FULLER et KLUSMANN. Ces auteurs ont montré que les hachis préparés avec les chairs d'animaux scorbutiques absorbent peu d'O, mais que leur pouvoir respiratoire est entièrement restauré, si l'on ajoute de l'ac. hexuronique aux hachis.

B. — Identité de l'acide hexuronique et de la Vitamine C.

Szent Györgyi put se convaincre que l'acide hexuronique se présente en abondance dans tous les fruits et dans tous les tissus végétaux riches en vitamine antiscorbutique.

Ces deux substances ne seraient-elles pas identiques?

Tout ce que l'on savait des propriétés chimiques de l'une et de l'autre paraissait en faveur de cette hypothèse.

Cependant, Zilva, un des savants qui connaissent le mieux les vitamines, se montra très hostile à cette théorie.

Il avait remarqué que dans les jus de fruits, le Facteur Réducteur peut disparaître, tandis que l'activité biologique de la vitamine reste intacte. Il en est ainsi chaque fois que l'on fait agir sur le jus de fruit un agent oxydant tel que le phénol-indophénol. Il croit aussi pouvoir séparer la vitamine C de la substance réductrice du jus de citron, en faisant agir sur ce liquide ramené au PH 3,4 et décitrate, des sels de plomb. Il conclut de ses recherches que la vitamine C et le Pouvoir Réducteur (R. F. de Szent Györgyi) sont deux principes différents.

La substance réductrice n'est utile que pour stabiliser la vitamine antiscorbutique.

Cette affirmation a été combattue par l'Allemand J. Tillmans et par son collaborateur P. Hirsch, en 1932 à Francfort.

Les deux auteurs déclarent que la substance contenue dans le jus du fruit (remarquable par son pouvoir réducteur) a toutes les propriétés que l'on attribue à la vitamine C.

C'est-à-dire :

Caractère de solubilité, sensibilité vis-à-vis de l'oxygène, résistance à l'oxygène meilleure en solution acide, et beaucoup plus faible en milieu alcalin.

Ils oxydent cette substance à l'aide de différents réactifs dont les uns ont un pouvoir oxydant faible, et les autres un pouvoir oxydant plus fort.

Grâce à cette méthode, ils font une remarque d'une importance capitale et dont il convient de souligner

la très grande portée, c'est que la substance réductrice présente dans le jus de fruits se comporte d'une manière très différente suivant l'intensité de l'oxydation à laquelle elle est soumise.

La première phase d'oxydation donne naissance à un corps qui peut être complètement régénéré par un agent réducteur tel que l'hydrogène sulfuré. Suivant les termes consacrés, la première phase d'oxydation est réversible, elle ne détruit pas le pouvoir antiscorbutique.

La vitamine C répond donc :

1° Au principe réducteur des jus de fruits, non oxydé, intact;

2° Aux premières phases de son oxydation.

Nous verrons plus tard l'importance de cette constatation expérimentale, quand nous étudierons la conservation de la vitamine C dans les aliments.

Le contact de l'oxygène atmosphérique détruit plus sûrement le pouvoir antiscorbutique du lait que la chaleur, il détermine une oxydation profonde et irréversible.

Les conclusions de Tillmans ont été confirmées par tous les travaux ultérieurs. D'ailleurs, en avril 1932, Szent Györgyi avait déjà pratiqué une série de recherches convaincantes. Il avait soumis 40 cobayes à un régime scorbutigène. Les uns recevaient de l'acide hexuronique extrait des surrénales, les autres du jus de citron. Un troisième lot ne recevait ni jus de citron, ni acide hexuronique.

La conclusion de cette expérience, c'est que un milligramme d'acide hexuronique protège aussi bien contre le scorbut qu'un centimètre cube et demi de jus de citron.

COMPOSITION CHIMIQUE DE LA VITAMINE C

Tandis que Szent Györgyi continuait les recherches biologiques dont nous avons donné un aperçu, un groupe de chimistes de Birmingham étudiait l'acide hexuronique. Ce terme a été jugé défectueux et remplacé par celui *d'acide ascorbique*, universellement adopté à l'heure actuelle.

Après bien des discussions, la formule proposée par les chimistes de Birmingham a été également acceptée :



L'acide ascorbique est la γ lactone de l'acide 2, 3, 4, 5, 6, penta-oxy-hexène-carbonique.

SYNTHÈSE DE LA VITAMINE C

Dès que la constitution de l'acide ascorbique a été connue on en a naturellement essayé la synthèse et c'est le chimiste suisse Reichstein, qui le premier dans les *Helvetica Chemica Acta* a publié une méthode pratique de préparation synthétique de l'acide ascorbique gauche, que nous résumons comme suit :

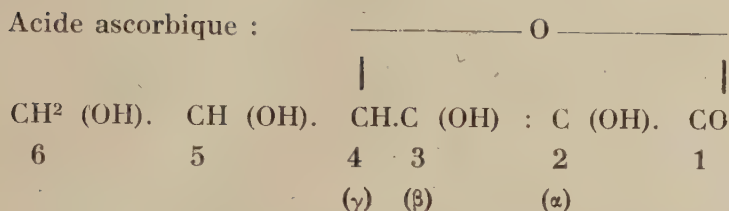
On part du glucose que l'on réduit en sorbite par hydrogénation sous pression en présence d'un catalyseur. Par cette réduction, on remplace le groupe aldéhydique du glucose par un groupe alcoolique (le glucose étant un aldéhyde de la sorbite). Ensuite, par action du *Bacterium xylinum*, on voyait un autre groupe alcoolique de la sorbite en le transformant en groupe cétonique (CO) ; on obtient ainsi la sorbose qui est un céto-hexose, alors que la sorbite est une hexite, c'est-à-dire un sucre alcool hexavalent.

Ensuite il s'agit de passer de la sorbose à l'acide ascorbique, par oxydation et transposition moléculaire.

Pour cela on protège d'abord au moyen de l'acétone les groupes que l'on ne veut pas oxyder. On fait donc la diacétone-sorbose que l'on oxyde par le permanganate en acide diacétone-2-céto-gulonique. On enlève alors les groupes cétoniques, ce qui donne l'acide-2-cétogulonique qui est un isomère de l'acide ascorbique.

Cet acide 2-céto-gulonique est estérifié par l'alcool méthylique : on le traite par l'alcoolate de sodium.

En même temps, l'éther-sel se saponifie et l'on obtient l'acide ascorbique gauche qui se lactonise, c'est pourquoi nous écrivons la formule cyclique qui est la suivante :



C'est donc la 8-lactone de l'acide 2-3-4-5-6 penta-oxy-hexène-carbonique.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

L'acide ascorbique gauche se présente sous la forme de cristaux incolores, fondant à 189°-190° et se dissolvant facilement dans l'eau en lui donnant une réaction acide. Le pH d'une solution aqueuse à 3 % est de 2,2. Le pouvoir rotatoire de l'acide ascorbique gauche dans l'alcool méthylique est de $[\alpha]_{20^\circ}^D + 50^\circ$

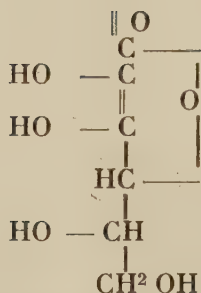
O

et celui de son sel de soude dans l'eau également à 20° et pour la raie O du sodium est de + 220.

A propos de ce pouvoir rotatoire, nous remarquons l'anomalie apparente qui consiste dans le fait que l'acide ascorbique naturel et aussi celui que l'on prépare synthétiquement s'appelle acide ascorbique gauche, bien qu'il dévie à droite le plan de la lumière polarisée.

Il en est du reste de même de son sel de soude.

Cette formule développée de l'acide ascorbique gauche est la suivante :



Depuis quelques années, les méthodes qui permettent de déceler la présence de la vitamine C dans un tissu animal ou végétal et de la doser ont été très perfectionnées.

Deux procédés différents peuvent être employés :

1° Un test biologique, qui consiste à nourrir des cobayes avec le produit examiné;

2° Un test chimique qui met en œuvre certains réactifs colorants.

Contrôle biologique

Deux techniques sont utilisées :

1° *La méthode de Hoger* (méthode des dents). On donne chaque jour l'aliment à étudier à une série de cobayes normaux et jeunes. Au bout de 11 jours on sacrifie les animaux, on fait des coupes en travers des racines des incisives et on juge la teneur de la ration en vitamines antiscorbutiques d'après l'aspect microscopique des dents.

2° *La méthode de Leslie J. Harris et Isabel Mills* (recovery test). On commence par soumettre des cobayes à un régime scorbutique pendant une dizaine

de jours. Ceux qui perdent dix à vingt grammes en une période de trois jours sont considérés comme de bons sujets d'expérience. Ils reçoivent alors l'aliment étudié au point de vue de sa teneur en vitamines. Si la vitamine C est suffisamment abondante dans le nouveau régime, le poids du cobaye remonte immédiatement. Si la quantité de vitamine apportée aux cobayes est insuffisante, le poids des animaux reste stationnaire ou continue à tomber. De toute manière, la réponse est donnée en quelques jours.

Colorants indicateurs

Nous citerons seulement deux indicateurs utilisés pour doser la vitamine C par une méthode colorimétrique.

1° Le réactif Bezssonoff (1921);

2° Le 2-6 Dichlorphénolindophénol proposé par M. W. Clark (1924).

Répartition de la vitamine C dans les aliments et dans les organes de l'homme et de l'animal.

LES ALIMENTS

Il est particulièrement intéressant de comparer l'activité antiscorbutique de l'acide ascorbique fabriqué par synthèse et celle des jus de fruits couramment employés dans l'alimentation.

Jus de fruits. — Un milligramme d'acide ascorbique le synthèse est équivalent à 1 cmc 5 de jus d'orange.

Un milligramme d'acide ascorbique équivaut à 15 unités internationales (méthodes des dents);

Un centimètre cube de jus d'orange contient 0,6 à 0,7 milligrammes d'acide ascorbique (méthode de titration).

Un centimètre cube de jus de citron contient une quantité d'acide ascorbique variant suivant les échantillons, entre 1,19 milligramme et 0,69 milligramme par centimètre cube.

Sa teneur en acide ascorbique est beaucoup moins constante que celle du jus d'orange.

Lait de femme. — La teneur du lait de femme en acide ascorbique varie suivant l'époque de la lactation. Pendant la période colostrale, elle atteint un maximum et baisse ensuite progressivement.

Pendant un mois, elle reste à peu près constante (100 cm. décolorent 40 à 50 cmc du réactif Dichlorphénolindophénol). Cette valeur est à peu près double de celle que l'on trouve dans le lait de marché, moyen, de bonne qualité. Dans quelques cas, le lait de femme contient quatre fois plus d'acide ascorbique que le lait de vache de bonne qualité.

D'une façon générale, le lait de femme contient cependant assez peu de vitamine C (4 à 7 milligrammes pour 100 grammes). Les besoins de vitamine C augmentent pendant la grossesse et la lactation. Des travaux effectués à ce sujet ont montré que ces besoins sont au maximum chez les nourrices, un peu plus faibles chez les gestantes et au minimum chez les non gestantes (Neuweiler).

Lait de vache. — Tandis que la valeur antiscorbutique du lait de femme est assez stable, celle du lait de vache (provenant de la même bête) varie beaucoup d'un jour à l'autre. Mais ces variations disparaissent dans le lait de ramassage qui est un mélange de plusieurs laits. La valeur de titration dans le lait de marché répond à 20 ou 25 cc. du réactif colorant pour 100 centimètres cubes de lait de vache.

La teneur en vitamine du lait de vache peut diminuer très sensiblement quand cet aliment est conservé ou transporté dans des conditions défectueuses. La vitamine se conserve assez bien si le lait est enfermé dans des récipients bien clos, bien remplis et bien refroidis (perte de 3 p. 100). Elle se détruit en grande partie dans les conditions inverses (c'est-à-dire, récipient ouvert et température élevée. En 4 heures la perte peut atteindre 50 p. 100). L'ébullition du lait a peu d'influence, contrairement à ce que l'on a cru pouvoir affirmer. Après trois courtes ébullitions, le lait conserve 80 à 85 % de sa teneur initiale en vitamine C. La pasteurisation n'a pas plus d'inconvénients que l'ébullition. Certains métaux sont sans action sur la vitamine (nickel, aluminium et chrome). D'autres l'endommagent sérieusement (cuivre et argent; surtout sous l'influence de la chaleur).

Le lait sec, préparé par la méthode des tambours conserve mieux sa vitamine antiscorbutique que le lait préparé par le procédé du brouillard.

Le lait concentré sucré est plus riche en vitamine C que le lait non sucré. (Le sucre protège contre les oxydations.) Dans le babeurre et ses dérivés, une partie de la vitamine est détruit pendant l'ébullition, mais celle qui n'est pas détruite par cette opération reste longtemps active.

REPARTITION DE L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LES DIFFERENTS ORGANES

1° SAUF URINES LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Il est actuellement possible, grâce à des méthodes colorimétriques appropriées de doser l'acide ascorbique dans le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien, les milieux transparents de l'œil (Van Eckelen, Euroméric, Josephz et Wolff 1934). Ces auteurs ont trouvé plus de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang. Le rein et certains organes peuvent concentrer l'acide ascorbique dans le produit de leurs sécrétions.

Les globules rouges et le plasma contiennent des proportions égales de vitamine 6.

2° VISCÈRES, SURRÉNALES, HYPOPHYSES

La teneur des différents viscères peut être mesurée grâce aux épreuves biologiques (épreuves des dents chez les cobayes). Elle peut être également appréciée à l'aide de certains réactifs colorants déposés sur des coupes histologiques.

Surrénales. — La corticale paraît imprégnée d'acide ascorbique, tandis que la médullaire en est dépourvue (méthode histologique). Cependant la corticale de certains sujets gorgés de citron et ne présentant aucun signe de scorbut, peut paraître dépourvue de vitamine C. Les surrénales ne sont certainement pas des réservoirs où la vitamine antiscorbutique peut s'accumuler.

Hypophyse. — D'après les réactions colorantes, l'acide ascorbique serait particulièrement abondant dans le lobe antérieur et dans la pars intermedia.

Les recherches de contrôle biologique ont montré que le lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf a une très grande activité antiscorbutique : 40 à 50 unités internationales par gramme de tissu frais.

Chez l'homme, la teneur en acide ascorbique serait plus grande dans l'hypophyse que dans les surrénales.

Ovaires. — L'ovaire contient une forte proportion d'acide ascorbique.

Foie. — Le foie contient beaucoup moins d'acide ascorbique que les tissus précédents.

Cristallin et milieux transparents de l'œil. — Grâce à l'examen spectroscopique, on peut démontrer la présence d'acide ascorbique dans les milieux transparents de l'œil. D'après FISCHER (1934), le *cristallin* est particulièrement riche en vitamine C, à tel point que l'auteur se demande si cet organe ne peut pas la

fabriquer lui-même par synthèse. Cette fonction disparaîtrait quand l'œil est atteint de cataracte, sans qu'on puisse dire si cette diminution de la teneur en acide ascorbique accompagne les lésions ou les provoque directement.

TRAVAUX RECENTS SUR LE SCORBUT

Nous venons de montrer comment l'acide ascorbique est réparti dans les organes des sujets normaux et bien nourris.

Il est intéressant de savoir quelles modifications sont provoquées par les carences. Ces altérations très nombreuses intéressent la plupart des tissus et comportent même des perturbations humorales importantes.

LÉSIONS DENTAIRES. — Déjà en 1919, ZILVA et WELLS observent des modifications radicales dans la structure des dents, chez des cobayes et des singes, à la suite d'une déficience en vitamine C. Ces lésions consistent en une dégénérescence fibreuse du fibroïde de la pulpe.

En 1924, HOEGER de Stockholm montre que l'on peut faire un diagnostic précoce de scorbut chez le cochon d'Inde par l'examen histologique des dents. Ces lésions apparaissent deux semaines après que l'animal a été soumis à un régime fortement déficient en vitamine C. Elles consistent au début, en un développement très actif des ostéoblastes à partir des odontoblastes normaux. Elles ont pour conséquence un remplacement de la dentine par de l'os.

LÉSIONS VASCULAIRES. — En 1921, HESS montre que la privation de vitamine C amène, au bout de quelque temps, une modification des épithéliums vasculaires qu'il attribue soit à une altération des cellules endothéliales, soit à une disparition du ciment intercellulaire. Quelques années plus tard (1926) WOLBACH et HOWE montrent qu'il s'agit d'un défaut du ciment intercellulaire.

Cette altération se retrouve non seulement au niveau des vaisseaux sanguins, mais aussi dans le tissu connectif de différents organes, en particulier dans les dents.

La fragilité des parois vasculaires peut être démontrée dès la période initiale du scorbut, à un moment où l'attention n'est éveillée par aucun accident clinique appréciable. Gustav Fr. GÖTHLIN (Suède) montre que chez des sujets sains en apparence, mais nourris avec des aliments pauvres en acide ascorbique, une pression circulaire appliquée sur le bras, par le bracelet d'un tensiomètre, détermine au-dessous du point où elle s'exerce, de petites hémorragies petéchiales.

La pression développée par le tensiomètre doit atteindre 30 à 35 millimètres et être maintenue pendant 15 minutes. L'auteur propose un moyen très ingénieux pour estimer la gravité des troubles vasculaires. Il dessine un cercle de 6 centimètres de diamètre sur l'avant-bras et compte les taches sanguines qui apparaissent dans l'aire de cette circonférence.

Pour une pression de 50 millimètres, 6 pétéchies correspondent au degré n° 2 et plus de 6 pétéchies au degré n° 3.

Cette épreuve se montre très souvent positive chez les écoliers examinés par l'auteur (18 pour 100 des sujets). Mais il suffit de donner des fruits aux enfants pendant quelques jours pour qu'elle devienne négative.

Le scorbut fruste serait en somme beaucoup plus fréquent qu'on ne l'admet habituellement (tout au moins en Suède). En 1934 un auteur américain DALLDORF, revient sur cette question. Il propose de mettre la fragilité vasculaire en évidence, au moyen d'une ventouse dans laquelle on fait le vide à l'aide d'une pompe. Dans les milieux sociaux peu fortunés, l'épreuve est positive dans une proportion de 35 à 66 pour 100 des sujets examinés.

MOELLE OSSEUSE. — On sait que le scorbut s'accompagne d'une anémie souvent très apparente (ROLNER et BINDSCHIEDLER, 1931), STACY, R. METTIER et WILLIAM B. CHEW (Etats-Unis), ont étudié les effets d'un régime avitaminé chez le cochon d'Inde. Quand les animaux ont succombé, on s'aperçoit que la moelle osseuse a subi de graves modifications. La graisse a disparu et est remplacée par un tissu uniformément gris et rouge. Au microscope, on voit de nombreuses cellules de la série hématopoïétique, avec une proportion importante de cellules nucléées du type des normoblastes.

RETARD DANS LA MATURATION DES GLOBULES ROUGES. —

Les mêmes auteurs montrent que chez l'animal atteint de scorbut, la maturation des globules rouges est retardée, des entérocytes incomplètement formés sont mis en circulation, mais ils n'arrivent cependant pas à remplacer complètement les globules rouges déficients. Dès que l'animal reçoit du jus de fruits, le rythme de maturation des globules rouges s'accélère.

MODIFICATIONS DU CHIMISME HUMORAL. — En 1931, Mlle MICHAUX résume dans le Bulletin de la Société Scientifique d'hygiène alimentaire les travaux consacrés à l'étude chimique du sang au cours du scorbut expérimental.

Les auteurs ont observé : 1° une augmentation notable de l'eau du sang total.

2° Une élévation de l'urée dans le sérum ;

3° Un changement dans la résistance des hématies, diminuée dans certains cas et augmentée dans d'autres circonstances ;

4° Une diminution du coefficient lipocytaire ;

5° Un trouble de la perméabilité rénale avec : a) excrétion uréique abaissée ; b) augmentation de l'urée sanguine ; c) urines albumineuses ; d) rétention chlorurée.

En 1932, le même auteur constate que la vitamine C intervient activement dans le métabolisme du chlore. Un régime pauvre en acide ascorbique provoque dans l'organisme une rétention chlorurée très nette associée à une rétention du sodium. Ce dernier corps s'ac-

cumule surtout dans le tissu musculaire et plus rarement dans le milieu sanguin.

Le chlore s'accumule à la fois dans les muscles et dans le sang.

Le facteur antiscorbutique paraît être indispensable à l'utilisation du sel.

Ces conclusions tirées de recherches expérimentales s'appliquent certainement à l'homme. Des cas de scorbut typhiques examinés chez l'homme ont montré en effet :

- 1° Diminution de la résistance globulaire ;
- 2° Hypocholestérinémie ;
- 3° Diminution du calcium et augmentation de la potasse dans le sang ;
- 4° Une forme particulière de la courbe du sucre sanguin, élévation retardée et ralentie.

DEUXIEME PARTIE

ROLE THERAPEUTIQUE DE L'ACIDE ASCORBIQUE

Nous étudierons tout d'abord la posologie de l'acide ascorbique les différentes voies d'administration du médicament. Nous rappellerons sa parfaite innocuité dans tous les cas même à des doses qui peuvent paraître-considérables — et ce, quelle que soit le mode d'administration de ce produit, voie sous-cutanée-intra musculaire ou intra veineuse.

Puis, dans un second chapitre, ses indications véritables; les affections déjà très nombreuses, au cours desquelles se manifeste son utilité, les résultats que l'on peut obtenir de son emploi.

Posologie de l'acide ascorbique

CHEZ L'ENFANT scorbutique ou présorbutique, l'acide ascorbique peut et doit être administré à doses relativement considérables. ABT et EPSTEIN ont rapporté il y a peu de temps l'observation de 3 enfants d'un an environ, rapidement guéris de scorbut par l'acide ascorbique, donné par la bouche à la dose de 30 à 40 milligrammes par jour. La teneur en acide ascorbi-

que déterminée avant traitement dans le sérum était chez un de ces enfants de 0,97 milligrammes. Elle était montée à 2 milligrammes après 6 jours de cure.

Il n'existe pas à proprement parler une dose minima ou maxima suivant l'âge. On peut donner d'emblée des doses fortes, sans craindre d'accidents. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet.

CHEZ L'ADULTE. — Quels que soient les cas où l'on emploie l'acide ascorbique, états de carence, maladie hémorragiques, etc..., là encore, on doit l'employer à doses fortes. Les doses de 100 milligrammes, 150, voire même 200 et 300 milligrammes pro die, ont été enregistrées couramment même par voie intraveineuse. On procédera, suivant l'affection en cause, par tâtonnement, en contrôlant les résultats obtenus, soit cliniquement, soit par les moyens de laboratoire. (Teneur du sérum en acide ascorbique.)

L'importance de ces doses nécessaires explique l'intérêt qu'il y a à employer l'acide ascorbique synthétique, plutôt que les jus de fruits, si l'on se rappelle que 1 cm³ 5 d'orange équivaut à 1 milligramme d'acide ascorbique de synthèse. La teneur en acide ascorbique du jus de citron est beaucoup moins constante que celle du jus d'orange, 1 centimètre cube de jus de citron en contient, suivant les échantillons, entre 1,19 milligramme et 0,69 milligramme.

On sait qu'il faut en effet de très grosses doses de jus de citron ou d'orange pour guérir le scorbut. Il faut parfois aller jusqu'à 200 centimètres cubes de

jus de citron par jour. L'acide ascorbique de synthèse est donc souvent plus facile à administrer.

Mode d'administration

L'acide ascorbique peut être administré par voie buccale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. La voie parentérale est sans contredit la meilleure. L'expérience a montré que, pris par la bouche, l'acide ascorbique était inactif ou beaucoup moins actif. Il y a là un fait qui peut se comprendre si on se rappelle les expériences faites par STEPP et SCHODER. Ces auteurs ont constaté qu'en mettant en contact *in vitro* des solutions d'acide ascorbique synthétique avec des cultures microbiennes on assistait à la disparition de l'acide au contact de certains microbes, le coli et le para B en particulier. On est porté dès lors à admettre que l'action de la flore intestinale sur l'acide ascorbique est variable suivant les individus, et que certains sujets doivent détruire très facilement la vitamine C, d'où la tendance plus grande de ces mêmes sujets à réaliser des accidents d'avitaminose. Cette opinion se trouve d'ailleurs formulée dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, de MM. PAGUIEZ, PLICHET et RENDU, à propos d'un cas de scorbut parisien. Ces auteurs, devant la facilité d'apparition et de guérison du scorbut chez ce malade, se demandent « s'ils n'ont pas eu affaire à un de ces sujets qui sont connus aujourd'hui comme susceptibles de détruire dans leur tube digestif une certaine quantité de vitamine C, et qui, dès lors, sont

tout particulièrement sensibles à la moindre carence. »

Quoi qu'il faille penser de cette intéressante question, on doit retenir au point de vue pratique que l'acide ascorbique pour donner le plein de son effet, et surtout comme agent hémostatique, doit s'employer par la voie parentérale et si possible par la voie intraveineuse.

Innocuité de l'acide ascorbique

Il faut savoir que cette substance est absolument inoffensive ; elle ne provoque jamais d'accidents d'hypervitaminose. L'excédent non utilisé par l'organisme est éliminé par les urines, où la vitamine C peut être décélée et dosée grâce au réactif colorant le 2-6 Dichlorphénolindophénol.

L'acide ascorbique ne provoque aucun trouble digestif gastrique ou intertinal, on peut le donner à hautes doses, à des nourrissons atteints de diarrhées aiguës, de syndromes dyspeptiques d'origine parentérale. Il ne suscite aucune réaction anormale chez les enfants nés avant terme ou débiles. KRAMER a pu le donner à titre de contrôle à des doses relativement élevées, pendant des périodes de une à six semaines, à des nourrissons de type varié, sans aucun inconvénient. Il en est de même chez l'adulte. Signalons cependant que, dans un cas personnel, l'acide ascorbique, employé en injection intraveineuse pendant trois semaines à la dose de 100 milligrammes par jour chez un hémogénique, a provoqué une sensation de fati-

gue intense, de lassitude perpétuelle, disparu très rapidement en quelques jours après cessation du médicament. Etant donné ce que l'on sait de l'augmentation des processus d'oxydation et de réduction, que ce puissant agent manifeste dans l'intimité des tissus, il peut être permis de penser que, dans ce cas, il s'agissait de phénomènes d'hypervitaminose ; le malade « brûlant » plus que ce que lui apportait une ration alimentaire normale. Ce qui expliquerait cette sensation de fatigue inattendue.

L'ACIDE ASCORBIQUE EN CLINIQUE INFANTILE

En clinique infantile, l'indication essentielle de l'acide ascorbique est : *l'avitaminose C*.

Celle-ci est l'avitaminose des laits stérilisés ou modifiés. Elle est aussi, en particulier, l'avitaminose du type scorbut infantile.

ETIOLOGIE.

Pour se produire, le scorbut infantile exige une condition préalable : c'est l'absence de vitamine C pendant plusieurs mois dans l'alimentation de l'enfant. En fait, il s'agit toujours d'enfants qui, depuis la naissance ou depuis plusieurs mois, ont été nourris exclusivement d'aliments de conserve : lait stérilisé à haute température, laits modifiés ou homogénéisés, farines de céréales blutées ou stérilisées. Signalons en passant que la stérilisation du lait à domicile (100° au maximum) ne détruit pas les vitamines.

Cette notion est à ce point importante qu'elle pourra

être considérée comme un des principaux éléments du diagnostic : dûment établie, elle permet de rattacher avec vraisemblance au scorbut infantile la plupart des signes constatés ; fait-elle défaut, au contraire, ce diagnostic deviendra problématique en dépit des symptômes les plus probants (1). C'est dire, par conséquent, l'importance de l'interrogatoire en pareil cas.

Dans la statistique de COMBY portant sur 92 cas, cet auteur a fixé ainsi le taux de responsabilité des divers aliments carencés : lait homogénéisé, 53 fois ; lait stérilisé, 14 fois ; humanisé, 7 fois ; condensé, 2 fois ; farines diverses, 8 fois.

Il faut d'ailleurs insister sur ces deux termes : plusieurs mois et exclusivement. Un long délai est en effet nécessaire pour que les aliments incriminés puissent aboutir au scorbut ; il est exceptionnel de voir cette affection survenir avant six ou sept mois ; le plus souvent, c'est seulement à dix, douze mois qu'on note son apparition, comme si l'enfant possédait en lui-même une réserve de vitamines suffisante pour le protéger pendant un temps assez long.

Il faut aussi que ces aliments carencés aient été donnés exclusivement.

SYMPTOMES.

A quel signe reconnaître le scorbut infantile ? Deux

(1) Les enfants soumis au lait frais doivent théoriquement être à l'abri du scorbut. Quelques cas de cette catégorie ont cependant été signalés, sans doute, parceque, par suite d'une alimentation spéciale où la teneur du lait en vitamines était trop faible.

symptômes surtout le caractérisent : la pseudo-paralysie douloureuse, et une tendance toute spéciale aux hémorragies, en particulier à l'hémorragie gingivale.

D'autres signes peuvent d'ailleurs accompagner ceux-là ; mais ils sont moins caractéristiques et nous les indiquerons plus loin, aux formes frustes.

1° *Pseudo-paralysie douloureuse.*

a) C'est habituellement cette apparence de paralysie qui attire l'attention des parents. L'enfant souvent pâle d'ailleurs paraît inerte dans son lit ; il refuse de remuer bras et jambes ; s'il commençait à marcher déjà, ses tentatives sont arrêtées. En réalité, il n'y a aucune paralysie, mais seulement impotence fonctionnelle, à cause de la douleur provoquée par le mouvement. Il suffit en effet de remuer l'enfant pour le faire crier ; il crie encore si on imprime à son membre impotent quelque flexion ; manifestement il souffre. Mais si on le pince un peu fortement, il remue ce membre impotent, preuve qu'il n'est pas paralysé.

b) Parfois cependant les accidents sont moins accusés : les douleurs ne sont pas telles encore qu'elles immobilisent l'enfant ; il n'y a pas encore apparence de paralysie. Mais il est manifeste que l'enfant souffre, soit dans les mouvements spontanés, soit quand on remue ses membres.

c) L'explication de ces faits est d'ailleurs facile à donner : ce qui caractérise anatomiquement cette affection, en effet, c'est une *fragilité capillaire* particulière, qui joue un rôle de premier ordre dans l'appar-

rition des hémorragies scorbutiques ; cette fragilité capillaire sera d'ailleurs influencée immédiatement de façon favorable par le traitement de vitamines ; ce qui la caractérise encore, *c'est la localisation particulière de ces hémorragies au niveau de l'os et du périoste*, et cette seule constatation d'une hémorragie ostéo-périostée (palpation douloureuse, radio) suffira, en dehors de tout autre signe, à imposer le diagnostic.

2° Hémorragies gingivales.

Celles-ci siègent habituellement au niveau des incisives supérieures ; elles manquent d'ailleurs si l'enfant n'a pas encore de dents.

On note souvent aussi d'autres hémorragies, buccales, muqueuses, cutanées, sous forme de pétéchies, mais qui sont moins caractéristiques.

FORMES FRUSTES OU MONOSYMPTOMATIQUES.

Mais, à côté de ces formes avérées, il en est d'autres moins accusées, l'avitaminose ne s'y révèle qu'en miniature et à l'état d'ébauche.

Ces symptômes, assurément, accompagnent d'ordinaire les formes caractérisées ; mais ils peuvent les précéder : ils appartiennent alors au stade prescorbutique, ils représentent l'état prescorbutique.

Ils peuvent être groupés ou isolés (formes monosymptomatiques). Dans tous les cas leur signification ne devra pas échapper ; et, bien qu'ils ne soient pas caractéristiques, ils devront éveiller dans l'esprit d'une avitaminose possible et faire modifier le régime en conséquence.

ANÉMIE.

C'est le *type anémique*. L'anémie peut survenir également au cours de toutes les avitaminoses, mais elle appartient plus spécialement au scorbut infantile ; elle n'y manque pour ainsi dire jamais ; elle peut précéder aussi de longtemps l'apparition du scorbut proprement dit.

Tous les types d'anémie peuvent être observés, le plus souvent elle prend le type de l'anémie simple ou de l'anémie chlorodique. Toute anémie du nourrisson devra faire suspecter l'avitaminose (anémie pré-scorbutique).

En outre, on peut trouver des œdèmes légers, à rechercher au niveau des paupières supérieures, des troubles cutanés (poussées d'eczéma ou d'hyperkératose), des troubles digestifs sous forme de diarrhée qui, associés à l'anorexie, à la pâleur, à l'œdème, concourent à créer un état dystrophique particulier.

DOULEURS VAGUES.

Bien avant que ne soit caractérisé le syndrome de la pseudo-paralysie douloureuse, des douleurs vagues, mal localisées, peuvent apparaître ; l'enfant crie, dort mal, il pleure lorsqu'on le remue. *C'est la forme douloureuse.*

HÉMORRAGIES VARIÉES.

C'est la forme hémorragique. Sans doute, ce sont surtout les hémorragies ostéo-périostées et les hémorragies gingivales qui caractérisent le scorbut infantile. Mais d'autres encore sont fréquentes, qui devront faire

songer à un état prescorbutique. Elles relèvent particulièrement elles aussi de l'avitaminose C. Elles sont les hémorragies urinaires que déjà COMBEZ indiquait comme une des premières manifestations du scorbut ; tantôt accusées (hématuries), tantôt à l'état d'ébauche (érythrocyturie) et mises en évidence uniquement par l'examen microscopique ; le coryza sanglant, qui fit porter à tort, parfois, le diagnostic de diphtérie nasale ; les hémorragies de la peau (pétéchies) ; le mélaena.

Sans être caractéristiques, ces hémorragies ont une valeur diagnostique considérable chez le nourrisson ; à ce point que, pour certains auteurs, toute hémorragie idiopathique survenant aux environs du sixième mois doit être considérée comme due à un scorbut fruste.

FIÈVRE PRESCORBUTIQUE.

Du fait seul d'un état prescorbutique la fièvre peut survenir ; c'est la fièvre scorbutique. RIBABEAU-DUMAS et CHABRUN, puis LELONG et CHABRUN ont récemment établi cette notion. C'est une fièvre élevée, irrégulière, sans troubles digestifs, elle rappelle un peu la fièvre de lait sec, à cela près qu'elle s'accompagne habituellement d'anorexie et d'arrêt de croissance.

L'addition de vitamine C au régime la fait disparaître instantanément ; elle reparaît avec la reprise du régime carencé ; elle peut donc être considérée comme le seul signe d'un scorbut latent (RIBABEAU-DUMAS).

DIAGNOSTIC DE CES FORMES FRUSTES D'AVITAMINOSE C.

1° *Circonstances étiologiques.*

L'interrogatoire fournira d'emblée un renseignement majeur : le régime jusque-là suivi par l'enfant réalise-t-il ou non les conditions nécessaires pour créer l'avitaminose ?

Nous avons indiqué plus haut les diverses variétés d'alimentation carencée, génératrices habituelles de l'avitaminose C.

3° *Épreuve radiologique.*

Orienté par la connaissance du régime vers la possibilité d'une avitaminose C, on doit recourir à un tiers d'une grande valeur : *l'étude du squelette sur les radiographies*. Avant le décollement périosté caractéristique du scorbut déclaré, il peut exister soit un élargissement du cartilage de conjugaison, signe de FÆNKELE, véritable dissociation dia-épiphysaire, soit une bordure foncée des noyaux épiphysaires qui, sur les clichés en négatifs, se présentent comme un anneau brillant caractéristique (signe de WIMBERGER). Dans d'autres cas, on a noté l'absence de trabéculatation de la diaphyse et une bande opaque à l'extrémité de la métaphyse.

3° *Épreuve thérapeutique.*

Comme toujours dans les avitaminoses, l'épreuve thérapeutique reste la pierre de touche du diagnostic, mais encore faudra-t-il appliquer un traitement suffisamment intensif et prolongé.

Cette notion de quantité est capitale, et tout méde-

tin doit en être convaincu avant de conclure à l'échec d'un traitement d'épreuve.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES.

Ils sont connus depuis longtemps ; l'adjonction au régime de vitamine C en quantité suffisante fait disparaître en quelques jours les principaux symptômes. L'acide ascorbique de synthèse arrive aux mêmes résultats, tout en présentant l'avantage d'un dosage rigoureux et d'un volume moindre, si nous nous rappelons que les doses nécessaires de jus de fruits doivent pour une même action s'élever à 100, 150, 200 centimètres cubes par jour, en présence d'une avitaminose même fruste.

AUTRES INDICATIONS DE L'ACIDE ASCORBIQUE EN PATHOLOGIE INFANTILE.

Il n'est pas que dans la maladie de BARLOW typique et dans ses formes atténuées que l'on puisse utiliser l'acide ascorbique. Récemment, ce médicament a été employé dans une affection d'ailleurs très rare :

LA MALADIE COELIAQUE.

Il ne nous paraît pas inutile de rappeler en quelques lignes les principales caractéristiques de cette affection : Sous le nom de maladie coeliaque, SAMUEL GEE (de Londres) a décrit en 1888 une maladie chro-

nique débutant en général dans l'enfance, souvent même dans la première enfance, pouvant par exception commencer pendant l'adolescence et même à l'âge adulte, et caractérisée par :

1° Une diarrhée chronique ou intermittente, avec évacuation de selles renfermant un grand excès de matières grasses (steatonhée) ;

2° Une intrinsèque abdominale considérable ;

3° Une dénutrition progressive avec arrêt de développement du poids et de la taille ;

4° Une durée très longue, son évolution se poursuivant pendant la grande enfance et l'adolescence, parfois même jusqu'à l'âge adulte.

Dans un travail récent (1934), M. T. IZOD BENNET (de Londres) attire l'attention sur quelques symptômes déjà signalés, mais qui, selon lui, n'ont pas été mis à leur rang véritable, c'est-à-dire au premier, à savoir : la steatonhée, l'anémie, la tétanie, les altérations osseuses. Il insiste aussi sur certains troubles du métabolisme.

En France, la maladie coeliaque paraît plus rare qu'en d'autres pays.

Récemment (ROHMER) on a fait jouer un rôle important dans l'idiologie de la maladie coeliaque du jeune enfant, à la carence en vitamine C.

Dans 3 cas, ROHMER a obtenu de très bons résultats par l'emploi d'acide ascorbique.

DYSTROPHIES DUES A DES POLYCARENCES.

En dehors du syndrome classique et des différentes formes que nous venons de signaler, au cours desquelles s'impose la thérapeutique par l'acide ascorbique, de nombreux états pathologiques paraissent relever d'une avitaminose fruste, dans laquelle s'avère utile l'acide ascorbique associé aux autres vitamines. Il faut reconnaître que, dans nombre de cas, il n'existe pas de signes pathognomoniques permettant d'affirmer le diagnostic. Toutefois, l'examen radiologique des os longs dans l'état de précarence en facteur C et D fournit des arguments précieux pour confirmer une hypothèse clinique. Et le traitement d'épreuve restera dans nombre de cas la pierre de touche du diagnostic de ces états d'avitaminose fruste.

Il ne faudra pas cependant tomber dans l'excès contraire et recourir aveuglément à la thérapeutique par les vitamines. En dehors des cas complexes, que nous venons de signaler où la carence porte sur tout un groupe de vitamines, il existe bien souvent un déséquilibre alimentaire général. Dans le cadre des avitaminoses, il nous suffit de rappeler l'action néfaste d'un régime trop riche en hydrate de carbone dans l'écllosion du béribéri, et les méfaits de la suralimentation, favorisant le développement des lésions rachitiques, pour comprendre, dans certains cas, les échecs de la thérapeutique vitaminique, instituée isolément, sans tenir compte des différents facteurs, hygiéniques,

diététiques, voire même infectieux, qui s'allient pour réaliser des syndromes très divers.

Cependant, là encore, se révèle l'importance de l'acide ascorbique, son innocuité plusieurs fois signalée en fait un médicament que l'on peut prescrire sans danger, puisque inoffensif par lui-même, et ne créant jamais de phénomènes d'hypervitaminose.

De tout ceci, un fait pratique capital demeure pour le praticien : *On connaît maintenant la place énorme que les vitamines occupent dans la vie et dans la pathologie du nourrisson et, partant, dans l'arsenal thérapeutique de la médecine infantile ; dernier venu, l'acide ascorbique y joue un rôle considérable, nettement déterminé, d'action sûre et sans danger, qui le place sur le même plan que les vitamines les mieux connues actuellement, telles que la vitamine D antirachitique.*

ACIDE ASCORBIQUE ET MALADIES INFECTIEUSES

En dehors du rôle capital que les vitamines jouent dans les différentes fonctions d'entretien et dans le développement de l'organisme, un pouvoir anti-infectieux leur a, plus récemment, été attribué, et l'on s'est demandé si une thérapeutique vitaminique des infections pouvait être préconisée.

Complexe est, en réalité, ce problème des rapports qui unissent les avitaminoses et les infections, et il mérite d'être envisagé dans ses différents aspects.

1^o LES INFECTIONS FAVORISENT-ELLES L'APPARITION DES
AVITAMINOSES ?

Il est incontestable que les infections interviennent souvent pour mettre en évidence une avitaminose. Chez un nourrisson qui a un scorbut latent, qui est en période de précarence, de carence inapparente (MOENQUAND), on peut voir brusquement apparaître le scorbut, sous l'influence d'une infection, grippe, varicelle, adénoïdite, petite infection gastro-intestinale, vaccination jennérienne. Il en est de même pour les manifestations du rachitisme ou pour la xérophtalmie.

Il est probable qu'au moment de l'infection, les besoins de l'organisme en vitamines sont considérables alors que leur élaboration est insuffisante, ou que leur utilisation est imparfaite. Des recherches entreprises à ce sujet par R. SCHRÖDER, sur l'élimination de l'acide ascorbique dans l'organisme sain et malade, ont d'ailleurs donné des résultats qui confirment ces hypothèses.

L'acide ascorbique dosé dans l'urine par la méthode de TILLMANS indique une élimination quotidienne de 30 milligrammes. Au cours des infections fébriles (pneumonie, fièvre typhoïde, tuberculose, cancer et diabète), les échanges vitaminiques se sont montrés plus élevés que normalement.

2° LES AVITAMINOSES PRÉDISPOSENT-ELLES AUX INFECTIONS ? LES VITAMINES PRÉSERVENT-ELLES DES INFECTIONS, ET LES INFECTIONS SONT-ELLES EFFICACEMENT TRAITÉES PAR LES VITAMINES, EN PARTICULIER PAR L'ACIDE ASCORBIQUE ?

Il est moins aisé de répondre à ces questions.

Tout organisme qui souffre d'une carence quelle qu'elle soit, carence en albuminoïdes, en hydrates de carbone, en graines, a certes une résistance diminuée, et il n'est pas rare de voir alors apparaître des infections cutanées ou broncho-pneumoniaires par exemple. L'avitaminose n'échappe pas à cette règle. Au cours d'une avitaminose, l'appétit disparaît, et les moyens de défense de l'organisme diminuent, ce qui favorise les infections. Cela cependant ne suffit pas pour admettre que les vitamines jouent un rôle spécial dans le déterminisme des infections et qu'elles ont une action antiinfectieuse.

On a prétendu que les vitamines préparaient l'action d'anticorps. C'est ainsi que chez les animaux carencés, KLEINSCHMIDT montre que la formation d'hémolysines est entravée, que HILGER constate une diminution de la teneur en complément du sérum, que HARPER et WELKER notent que le taux des agglutinines est plus faible. EDNA HARDE et MARCEL PHILIPPE ont signalé le rôle protecteur de l'acide ascorbique contre l'intoxication diphtérique. Récemment (1935), à Vienne, POLONYI a repris ces recherches sur l'influence de la vitamine C sur l'agent pathogène de la

diphtérie. En mélangeant *in vitro* l'acide ascorbique et la toxine diphtérique, il a observé une atténuation de la toxicité de cette dernière, se traduisant expérimentalement par une augmentation de la dose létale. Des cobayes inoculés, auxquels on injecte par la suite de l'acide ascorbique, présentent des symptômes atténués de cette intoxication.

Il ressort donc de ces expériences qu'il y a un antagonisme véritable entre ces deux corps.

Nous aurons l'occasion de reprendre l'action de l'acide ascorbique sur l'intoxication diphtérique dans un autre chapitre qui a trait aux relations existant entre hormones et vitamines.

FINDLAY, ABELS démontrent également que la carence en vitamine C diminue la résistance du cobaye envers le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque et le colibacille. Ces résultats sont d'ailleurs en contradiction avec ceux de HAMBURGER et GOLDSCHMIDT qui n'ont pas trouvé de diminution du pouvoir bactériolytique pour le colibacille, ni de la quantité de complément dans le sang d'enfants et d'animaux scorbutiques, et avec ceux de MOUNQUAND, ROCHAIX et MICHEL, qui n'ont constaté au cours du scorbut aucune aggravation des infections charbonneuses, diphtériques, pyocyanique. Cependant, LEICHENTRILT-COULAUD, HOGER, MOUNQUAND, ROCHAIX et MICHEL ont montré que la *tuberculose* avait une évolution plus rapide chez les cobayes *carencés en vitamine C* que chez les témoins.

Telles sont les relations entre les avitaminoses et les infections. Il est donc démontré que l'acide ascor-

bique n'est pas un agent antiinfectieux, il n'a pas de valeur pharmacodynamique antiinfectieuse.

Mais facteur indispensable à la vie, facteur de nutrition tissulaire, *sa carence diminue la résistance de l'organisme et favorise indirectement les infections.* En face d'une infection, l'acide ascorbique est sans action chez les êtres normaux, mais il a une influence favorable chez les sujets carencés car, sans avoir un pouvoir spécifique contre les germes morbides, il constitue un facteur entrophique puissant.

En résumé, si l'emploi des vitamines, à dose insuffisante, est une mesure prophylactique utile et efficace chez le sujet sain ; *en présence d'une infection, chez un individu carencé ou non, les besoins en vitamines sont plus précieux encore.*

Si l'accord n'est pas fait sur le pouvoir bactériologique de l'acide ascorbique, vis-à-vis de certains agents d'infection, des travaux expérimentaux ont montré le bienfait de son action vis-à-vis au moins de deux d'entre eux : le bacille diphtérique, le bacille de Koch.

ACIDE ASCORBIQUE ET MALADIES DU SANG

L'utilisation de la vitamine C comme agent de traitement des maladies hémorragiques

Il n'est pas surprenant de voir figurer l'acide ascorbique dans le traitement des états hémorragiques.

Le scorbut, en effet, et nous nous sommes longuement étendus sur ce point, compte parmi ses symp-

tômes des accidents hémorragiques, cutanés et muqueux, et ces accidents, aussi bien dans le scorbut expérimental que dans le scorbut humain, cèdent immédiatement à l'introduction dans l'organisme de la vitamine C. D'autre part, l'étude anatomo-pathologique du scorbut expérimental a permis à FINDLAY de montrer qu'une altération grave des capillaires représente la lésion essentielle de cette avitaminose. Il était donc tout naturel de penser que l'acide ascorbique pouvait avoir une action hémostatique importante. Déjà, avant l'isolement de l'acide ascorbique, il avait été fait des tentatives de traitement des maladies hémorragiques par la vitamine C, mais ces tentatives n'avaient rien apporté de bien convaincant.

Les premières observations, avec résultats favorables, d'utilisation comme agent hémostatique de la vitamine C à l'état de pureté, datent seulement de l'année dernière.

Nous nous proposons dans ce chapitre d'étudier :

- les travaux expérimentaux, d'une part ;
- les observations cliniques, d'autre part, qui se multiplient un peu partout à ce sujet.

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Très peu de recherches expérimentales paraissent avoir été faites sur la question.

Cependant, LAMBIN et VAN HECKE, au laboratoire de pathologie de Louvain, ont soumis au contrôle expérimental l'action hémostatique de l'acide ascorbique,

en étudiant la durée du temps de saignement chez le lapin, avant et après injection intraveineuse d'acide ascorbique.

Ces auteurs ont eu recours à la méthode, très délicate, préconisé par ROSKAM pour l'étude des médicaments hémostatiques, qui consiste à déterminer le temps de saignement moyen avant et après l'application du produit étudié.

Il résulte, en effet, des minutieuses recherches de ROSKAM que, si l'on détermine, chez 4 lapins, 20 temps de saignement au niveau de chaque oreille, les valeurs trouvées de chaque côté pour le temps de saignement moyen diffèrent de 4 p. 100. Tout écart plus important peut donc être attribué à l'expérimentation mise en œuvre.

La durée du saignement est mesurable avec une précision de l'ordre de la seconde si, au lieu de recourir au procédé de DUKE, on utilise la méthode du lavage des plaies mise au point par ROSKAM.

Dans une première série d'expériences, ces auteurs ont déterminé, chez 4 lapins, le temps de saignement moyen normal, en pratiquant au niveau d'une oreille 20 petites incisions à l'aide d'un scalpel acéré; ces plaies ont été lavées par une eau de pH 6,8, chauffée à 30-35°. Après injection, dans la veine marginale de cette oreille, de 50 milligrammes d'acide ascorbique, un même nombre de temps de saignement a été déterminé au niveau de l'oreille opposée, entre la 5^e et la 60^e minute après l'injection.

FRÉQUENCE DES DIVERS TEMPS DE SAIGNEMENTS OBSERVÉS.

	I. - Injection intra-veineuse de 5 mgr. d'acide ascorbique chez 4 lapins pesant : 2,150 à 2.350 kgs.		II. - Injection intra-veineuse de 12,5 mgr. d'aci- de ascorbique chez 4 lapins pesant : 1,900 à 2,400 kgs	
<i>Durée du saignement</i>	<i>Avant</i>	<i>Après</i>	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
Moins de 30 s.	2	5	3	10
30 à 59 s.	10	25	26	33
1 m. à 1 m. 29 s. ..	22	16	24	24
1 m. 30 à 1 m. 59 s.	15	14	13	8
2 m. à 2 m. 29 s. ..	14	13	7	4
2 m. 30 à 2 m. 59 s.	7	4	5	0
3 m. à 3 m. 29 s. ..	3	0	0	1
3 m. 30 à 3 m. 59 s.	2	1	1	0
4 m. à 4 m. 29 s. ..	1	0	1	0
4 m. 30 à 4 m. 59 s.	3	2	0	0
5 m. à 5 m. 20 s. ..	1	0	0	0

La moyenne générale des temps de saignement qui était de 1 min. 53 sec. avant l'injection, s'abaisse à 1 min. 28 sec. (*diminution de 22,1 pour 100*). Le nombre des temps de saignements courts (moins de 1 min.) passe de 12 à 30, alors que celui des temps de saignements supérieurs à 2 min. 30 sec., tombe de 17 à 7 (voir la première partie du tableau ci-joint).

Dans une seconde série d'expériences, analogue à la précédente (4 lapins, 160 temps de saignements), la dose d'acide ascorbique injectée a été réduite à 12,5 milligrammes.

Le temps de saignement moyen y est tombé de 1 min. 14 sec. à 1 min. 1 sec. (*diminution de 17,5 pour 100*). Le nombre des temps de saignements inférieurs à une minute est passé de 26 à 33 ; celui des temps de

saignements supérieurs à 2 min. 30 sec. est, au contraire, descendu de 7 à 4 (voir la 2^e partie du tableau). L'acide ascorbique est resté sans effet appréciable chez un des lapins de cette série ; il s'agissait d'un animal dont le temps de saignement moyen, extraordinairement court (1 min. 8 sec.), n'a été diminué que de 2 secondes.

De l'ensemble de ces recherches, on peut conclure que l'acide ascorbique, administré en injections intraveineuses, accélère l'hémostase spontanée de façon appréciable. Son emploi comme médicament hémostatique, en dehors du scorbut, paraissait donc justifié.

Observations cliniques et résultats

1^o PURPURA AIGU.

BÖGER et SCHRÖDER (de Munich), dans un travail paru en août 1934, disent avoir obtenu un effet remarquable de l'injection intraveineuse quotidienne de 100 milligrammes d'acide ascorbique dans un cas de purpura aigu, de type HÉNOCH. L'essai préalable du même produit par la bouche n'avait donné aucun résultat.

De très bons résultats ont été obtenus aussi par STOLTE à Breslau, dans un cas de purpura d'HÉNOCH.

Les mêmes auteurs relatent également un cas de thrombopénie essentielle aiguë avec disparition des plaquettes sanguines, larges taches ecchymotiques sur la peau et les muqueuses, hémorragies multiples, en

particulier hématuries et stomatorragies, qui a été transformée rapidement par les injections intraveineuses à fortes doses d'acide ascorbique.

2° PURPURA CHRONIQUE, HÉMOGÉNIE DE R.-E. WEILL.

On sait combien était déficient jusqu'alors le traitement de l'hémogénie. Il était impossible d'agir d'une façon durable sur les plaquettes, et les multiples traitements proposés, opothérapie, hématoblastothérapie, irradiation de la rate splénectomie, ligature de l'artère splénique, donnaient des résultats transitoires ou se montraient, chez des malades graves, relativement dangereux. BÖGER et MARTIN ont montré que, par de très fortes doses d'acide ascorbique en injection intraveineuse, on réussissait fréquemment à exercer une influence sur la thrombocytopoïèse et à faire ainsi augmenter dans le sang le nombre des plaquettes circulantes. Lorsque le taux de ces dernières est normal, il n'a pas été possible de les augmenter, par administration de vitamine C, de la même manière que dans les hypothrombocytoses et dans les thrombopénies.

Pour combattre l'argument d'après lequel l'augmentation des thrombocytes pourrait ne pas être dû à ce facteur, ils supprimèrent tout traitement pendant 2 mois chez un malade ayant de graves hémorragies thrombopéniques qui, sous l'influence d'un traitement prolongé à l'acide ascorbique, avait vu le nombre de ses thrombocytes revenir à un chiffre normal. La

cessation du médicament fit tomber les plaquettes à 60.000 par millimètre cube, après quoi l'administration intraveineuse de 200 milligrammes d'acide ascorbique permit, en 16 jours, de les faire revenir au chiffre normal.

Vogr a également traité par l'acide ascorbique un cas de thrombopénie essentielle. Il s'agissait d'une femme de 33 ans, ayant eu deux ans auparavant, pendant 3 mois, des taches de purpura en tête d'épingle sur les jambes, avec des règles très abondantes et durant six jours ; qui, en juin 1934, présente de nouveau du purpura punctiforme sur les jambes et en même temps se couvre de taches bleuâtres sur tout le corps. Au moindre choc apparaissent des taches ecchymotiques, hémorragies gingivales et buccales. Les règles très abondantes reviennent toutes les trois semaines. Diverses thérapeutiques essayées sont restées sans résultats. A son entrée à la clinique, la malade est très pâle, dans un état général médiocre. L'hémoglobine est tombée à 20 pour 100. La malade reçoit une petite transfusion et est soumise aux injections intraveineuses d'acide ascorbique, 6 cm³ chaque fois, soit 300 milligrammes ; une injection tous les 2 ou 3 jours.

Dès la première injection, les hémorragies cessent. Une médication par le foie est aussi mise en œuvre. L'amélioration est très rapide, les quelques chiffres donnés montrent le relèvement du taux des globules et des plaquettes sanguines. Les règles reprennent leur périodicité régulière et ne durent que 3 jours. La malade sort en bon état.

LUWREDI et FIANNONI ont également obtenu de bons effets de l'emploi de l'acide ascorbique en injections dans des cas d'hémogénie : diminution de la durée des règles, diminution ou disparition de la tendance aux hémorragies.

3° HÉMOPHILIE.

A plusieurs reprises, BÖGER, encore, a signalé les bons résultats que lui ont donné, dans le traitement de l'hémophilie, les doses intraveineuses élevées de vitamine C.

Citons une de ses observations :

Jeune hémophilique de 14 ans. Le malade présentait de nombreux hématomes cutanés, des épanchements sanguins au niveau des articulations des deux genoux, ainsi qu'un enraidissement de la main gauche et des doigts avec flexion accentuée.

Le traitement par 150 milligrammes par jour d'acide ascorbique, prolongé pendant 2 mois, a empêché le retour des hémorragies. *Le temps de coagulation d'abord de 70 minutes* (commencement de la coagulation) *et de 95 minutes* (coagulation complète) *a été réduit par le traitement à 8 minutes et 30 minutes respectivement.* Les contractures de la main gauche ont été supprimées par le traitement orthopédique, sans que l'on ait observé à cette occasion d'hémorragies notables. Trois mois après la fin du traitement, le temps de coagulation a été ramené à *4 minutes et 10 minutes* respectivement, ce que l'on doit attribuer

vraisemblablement à un *emmagasinage de vitamine C* dans l'organisme pendant le traitement. C'est au bout de cinq mois seulement que le temps de coagulation s'est de nouveau aggravé : 40 minutes et 91 minutes.

4° HÉMOGÉNO-HÉMOPHILIE.

Il va sans dire que l'action bienfaisante de l'acide ascorbique qui se rencontre au cours des deux états précédents se manifeste également lorsque ceux-ci se trouvent associés, quelle que soit la prédominance de l'un des deux troubles, hémogénie ou hémophilie.

5° ANÉMIE.

Nous avons déjà signalé au début de ce travail que l'on constatait au cours du scorbut expérimental : outre une anémie souvent très apparente, de graves modifications de la moelle osseuse. On constate également que la maturation des globules rouges est retardée, des érythrocytes incomplètement formés sont mis en circulation. Dès que l'animal reçoit de l'acide ascorbique, tous ces troubles disparaissent.

Dans un tout autre ordre d'idée, il paraît résulter des recherches récentes de M. GIROUD et de ses collaborateurs que, dans les tissus végétaux, il existe un parallélisme évident entre la teneur en acide ascorbique et la présence de chlorophylle. Chez les plantes dépourvues de chlorophylle, les quantités d'acide ascorbique ont été trouvées insignifiantes. Par contre,

chez les plantes à chlorophylle, l'acide ascorbique s'est, d'une façon générale, montré beaucoup plus abondant dans les tissus chlorophylliens que dans les autres.

Ces diverses constatations ont amené certains auteurs, en particulier les auteurs allemands déjà cités, à employer dans les anémies l'acide ascorbique.

Il ressort de leurs travaux que, dans le traitement des anémies pernicieuses, l'acide ascorbique associé à une préparation de foie a déterminé une *crise réticulocytaire* plus complète et plus précoce, ainsi qu'une rémission plus rapide.

De même, on arrive, au moyen de ce traitement, à des taux d'érythrocytes et d'hémoglobine plus élevés qu'avec le foie seul.

En cas d'anémie secondaire, il paraît également se produire sous l'influence associée du fer et de la vitamine C une régénération sanguine plus intense.

Ces résultats de BÖGER, SCHRÖEDER et MARTIN semblent confirmés par VOGT, qui signale également l'action stimulante de l'acide ascorbique sur le processus de l'hématopoïèse des globules rouges.

Ces résultats venus de différents côtés encouragent donc à recourir à la vitamine C comme adjuvant dans les anémies aussi bien hémolytiques que secondaires.

D'ailleurs, et ceci tiendrait encore à confirmer ce que nous venons de relater, des médecins allemands viennent de soulever le problème de l'activité de l'hépatothérapie. Ils ont constaté que les préparations

d'extrait de foie contiennent de l'acide ascorbique et en donnent la réaction chimique positive. Bien que ces préparations, dans les expériences sur l'animal, se soient montrées dénuées d'activité antiscorbutique, ils pensent que l'action thérapeutique du foie est activée par l'adjonction d'acide ascorbique que le foie frais contient également.

Peut-être le principe antianémique que l'on reconnaît dans les extraits du foie n'est-il pas autre chose que l'acide ascorbique ? Néanmoins, il semble qu'à ce point de vue des constatations complémentaires soient encore très nécessaires avant de rien accepter.

LEUCÉMIES ET SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES.

Bien des symptômes cliniques du scorbut se retrouvent au cours des leucémies et des syndromes agranulocytaires. Les formes pseudo-scorbutiques des leucémies sont bien connues, le diagnostic *clinique* en est parfois difficile.

Dans l'ignorance où l'on se trouve actuellement de la pathologie de ces affections, l'hypothèse d'une carence, tout au moins comme cause adjuvante ou favorisante, ne serait pas plus déplacée que les multiples hypothèses pathogéniques déjà proposées.

Enfin, les caractères généraux du sang : la fragilité des capillaires, les troubles des temps de saignements et de coagulation, l'hypoplaquettose, viennent encore soutenir la possibilité d'action de l'acide ascorbique au cours de ces maladies du sang.

Aucun travail n'a encore été publié sur cette question. Nous savons cependant qu'elle est à l'étude actuellement et, sans que nous nous permettions d'avancer des résultats qui ne nous ont pas été confiés, nous croyons savoir que là encore l'acide ascorbique est susceptible d'être employé avec fruit.

TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES PAR L'ACIDE ASCORBIQUE

Il n'est pas que dans les maladies du sang que l'on puisse utiliser la vitamine C. De nombreux auteurs l'ont également présenté au cours d'hémorragies de natures diverses : hémorragies gynécologiques notamment, et hématuries, avec d'excellents résultats. C'est ainsi que Vogt l'a employé dans plusieurs cas de *ménorragies des jeunes filles*.

Chaque fois il s'agissait de malades de 15 ou 16 ans, présentant des hémorragies génitales plus ou moins durables, avec état général médiocre, anémie, phénomènes douloureux. Dans un cas, par exemple, la malade saignait depuis huit semaines. Elle avait été traitée sans succès, lors d'un premier séjour à l'hôpital, par l'arsenic, le fer, l'héliothérapie, le corps jaune, et par l'insuline lors d'un deuxième séjour. Le sang contenait 1.000.000 de globules rouges, 55 pour cent d'hémoglobine, 7.600 globules blancs. En vingt-trois jours, la malade reçoit 6 injections intraveineuses de 150 milligrammes d'acide ascorbique et de 3 à 5 tablettes du même médicament les jours intermédiaires. Dès la

première injection, les hémorragies cessent. L'état général s'améliore rapidement. L'hémoglobine monte à 60 puis 80 pour cent. La malade sort de l'hôpital en parfait état.

JUNGHANS a également traité de la même façon 35 femmes, dont 20 étaient atteintes de *métrorragies ménopausiques et préménopausiques*. Chez les 15 autres femmes, les hémorragies avaient pour origine soit une tumeur inflammatoire des annexes, soit des myomes utérins ou une endométrite. 50 milligrammes ont été injectés deux fois par jour par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose quotidienne totale s'élevait donc à 100 milligrammes d'acide ascorbique. *Le 4^e jour, au plus tard le 6^e jour du traitement, les hémorragies s'arrêtèrent chez TOUTES les femmes.* Le résultat a été nul chez 2 femmes, sans que l'on ait pu expliquer cet échec. L'auteur estime, en résumé, que l'on peut, dans la plupart des cas, exercer une influence favorable sur les hémorragies gynécologiques, et il souligne l'innocuité absolue de la médication.

Au cours des *hématuries*, mêmes bons résultats à signaler. KORANYI et BENTSATH observent dans la plupart des cas au bout de 2 à 3 jours que l'hématurie cesse ; chez quelques malades seulement persiste encore une hématurie microscopique.

En résumé, l'action hémostatique de l'acide ascorbique est indéniable. De grosses doses sont nécessaires ; la voie parentérale (surtout intraveineuse) est la voie d'élection. La vitamine C semble exercer sur le

sang et les organes hématopoiétiques un quadruple effet :

Elle augmente l'étanchéité des vaisseaux ;

Elle agit sur la moelle osseuse en augmentant la thrombocytopoïèse ;

Elle modifie les protéines du plasma en augmentant la sérine ;

Elle favorise enfin la coagulation en augmentant la vitesse de formation de la thrombine.

ACIDE ASCORBIQUE ET DERMATOLOGIE

Action sur la pigmentogénèse

SZENT GYÖRGYI, le premier, a avancé que l'acide ascorbique joue un rôle inhibiteur dans la pigmentation des Addisonniens. Cette pigmentation se développerait sur un terrain pauvre en vitamine et serait arrêtée par de hautes doses d'acide ascorbique. Pour chercher à interpréter le mécanisme de ce phénomène on a essayé de voir quelle était l'action de l'acide ascorbique sur la dopa-réaction. SHROEDER a constaté que l'acide ascorbique empêche cette réaction, GRUNEBERG et SCHADE constatent que la réaction inhibée par la présence de l'acide ascorbique reparait après lavage de la préparation et concluent qu'il ne s'agit pas d'une altération de la dopa-oxydase, mais d'une *action directe sur la mélanogénèse*. On peut supposer que l'acide ascorbique intervient, soit directement comme catalyseur des oxydations cutanées, soit indirectement en rétablissant certaines fonctions neuro-

endocrines, dont certains travaux récents soulignent le rôle dans la mélanogénèse. Le problème des mélanodermies est encore mal élucidé, et il est probable que tout corps susceptible d'agir sur l'un ou l'autre des deux processus doit posséder les propriétés mélanolysantes de l'acide ascorbique.

D'ailleurs, il ne semble pas que toutes les pigmentations mélaniques ne soient pas affectées par cette substance. D'après JADASSOHN et SCHAFF, l'acide ascorbique n'empêche pas la coloration de l'aréole du mamelon chez le cobaye castré injecté de folliculine.

DRIFALSKI voit que des individus avitaminés pendant 3 mois ne sont pas plus sensibles que les hypervitaminés à la pigmentation par les ultra-violets.

GIROUD et LEBLOND ont entrepris de doser la quantité d'acide ascorbique contenue dans la peau et les tissus mélaniques. Ils ont obtenu les résultats suivants : teneur en acide ascorbique des tissus mélanique : 120 milligrammes ; teneur en acide ascorbique du derme : 20 milligrammes. Cette teneur relativement haute ne paraît donc pas au premier abord favorable à l'hypothèse d'un rôle inhibiteur local de l'acide ascorbique dans la pigmentogénèse !

Cependant les faits sont là. La rétrocession de la pigmentation Addisonnienne par l'acide ascorbique a été reconnue; récemment encore, une observation de MM. LAYANI et RAVINA, à la Société Médicale des Hôpitaux, a montré l'action très nette de l'acide ascorbique sur la mélanodermie d'un cirrhose pigmentaire. Ce

malade avait absorbé par la bouche, en 4 mois, 32 grammes d'acide ascorbique.

« L'influence sur la mélanodermie a été *remarquable*, l'action a été *élective* ; elle a porté seulement sur la mélanodermie, décolorant jusqu'aux cicatrices, effaçant en grande partie la pigmentation des muqueuses. »

Action désensibilisante

L'acide ascorbique aurait également une action sur certain nombre d'états allergiques de la peau, et ses propriétés désensibilisantes très actives permettraient de lui faire jouer un rôle important dans la thérapeutique dermatologique.

DAINOW vient de publier à ce sujet plusieurs observations intéressantes. Il rapporte en particulier l'histoire d'une malade qui, à la suite d'un traitement intensif par le salvarsan et le bismuth, présentait une érythrodermie très importante. Elle reçut deux injections intraveineuses de 5 centigrammes dissous dans 10 centimètres cubes d'eau distillée. L'éruption disparut complètement en quelques jours.

Les injections ultérieures de salvarsan dissous dans une solution d'acide ascorbique de 5 puis de 10 centigrammes, dans 10 cm³ d'eau distillée, permirent de continuer le traitement jusqu'à 4 gr. 50 sans incident. Chez une autre malade qui présentait une érythrodermie exfoliatrice suintante généralisée, on administra l'acide ascorbique à raison de 3 comprimés de 5 centigrammes par jour. La guérison fut très rapide. L'au-

teur cite encore quelques résultats favorables, ainsi qu'une amélioration considérable produite par le même traitement au cours d'une érythrodermie aurique.

Il faut rappeler que les ressources de la thérapeutique contre l'érythrodermie exfoliante sont minimes. Si l'acide ascorbique est susceptible de donner des résultats dans une affection aussi grave, il apportera un appoint important à la thérapeutique.

J. DAINOW considère d'ores et déjà comme certain que l'acide ascorbique possède des propriétés désensibilisantes exceptionnelles et que ce médicament est capable de modifier profondément l'évolution clinique et le pronostic des érythrodermies.

ACIDE ASCORBIQUE ET HORMONES

Nous avons signalé au début de ce travail, en étudiant la répartition de l'acide ascorbique dans les différents organes, la teneur relativement considérable de certaines glandes en acide ascorbique.

L'ovaire en contient une forte proportion. *Les surrénales* sont très riches en acide ascorbique. La corticale en paraît imprégnée, tandis que la médullaire en est dépourvue (méthode histologique). Cependant la corticale de certains sujets peut paraître dépourvue de vitamine C. Les surrénales ne sont certainement pas des réservoirs où la vitamine antiscorbutique peut s'accumuler.

Hypophyse. D'après les réactions colorantes, l'acide ascorbique serait particulièrement abondant dans le

lobe antérieur et dans la pars intermedia. Les recherches de contrôle biologique ont montré que le lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf a une très grande activité antiscorbutique : 40 à 50 unités internationales par gramme de tissu frais. Chez l'homme, la teneur en acide ascorbique serait plus grande dans l'hypophyse que dans les surrénales.

Ces constatations posent des problèmes intéressants et d'ailleurs non encore résolus, sur les relations existant entre les vitamines et les hormones.

A l'heure actuelle, ce sont surtout les relations de l'acide ascorbique et les fonctions de la cortico-surrénales qui ont été étudiées.

Pour préciser ces rapports, R. EISLOWITZ (de Leipzig) a choisi comme animal d'expérience des chiens auxquels il a administré de l'acide ascorbique à la dose moyenne de 10 milligrammes par kilogramme. En outre, il a enlevé à un certain nombre d'entre eux la surrénale gauche et mesuré, aussi bien chez eux que chez les témoins, la cholestérine du sang, la réserve alcaline et un certain nombre d'autres données. Il a été ainsi constaté que l'acide ascorbique n'a aucun effet sur la teneur cholestérine du sang, ni après l'ablation d'une surrénale, ni chez les animaux témoins. Par contre, à partir du troisième jour, l'acide ascorbique abaisse le volume du sang pendant un certain nombre de jours au bout desquels, si la thérapeutique est continuée, on constate une légère augmentation.

Le volume du plasma tend également à diminuer. Au contraire, l'extrait de cortico-surrénale aurait pour effet d'augmenter le volume du sang. Tout au moins après création d'un état d'insuffisance des surrénales. L'acide ascorbique fait diminuer de poids l'animal normal, détermine une légère diurèse, abaisse la température, et augmente le tonus vasculaire. Cette augmentation, comme dans la guérison du béribéri, paraît liée à une désinhibition, c'est-à-dire à une augmentation de la pression osmotique. A ce point de vue, l'extrait de cortico-surrénale aurait des effets analogues. Les deux produits agiraient sur un même point, c'est-à-dire sur l'écorce des surrénales. Enfin l'acide ascorbique détermine un certain degré de fatigue avec ralentissement du rythme cardiaque, et augmentation de la réserve alcaline. Ces phénomènes, ajoutés à la réduction du volume du sang, à l'augmentation de la diurèse et à l'abaissement de la température, font penser que le tonus du vague s'élève sous l'influence de l'acide ascorbique.

Ces constatations expliquent que l'acide ascorbique n'ait guère d'action dans la maladie d'ADDISON — ce que viennent corroborer les différents essais thérapeutiques effectués à ce sujet.

Néanmoins, si l'acide ascorbique se révèle impuissant dans le traitement de l'insuffisance surrénale chronique, des travaux, expérimentaux et cliniques, ont montré que l'on pouvait en attendre d'heureux effets, dans certains cas d'insuffisance surrénale aiguë.

MOURIQUAND, LEDALLIAN et CŒUR ont recherché si l'intoxication diphtérique expérimentale pouvait troubler, outre la sécrétion de l'adrénaline (dans la médullo-surrénale), la fixation de l'acide ascorbique dans la corticale. Ces recherches expérimentales ont montré qu'au bout de 14 à 16 heures d'intoxication, la réaction de GIROUD et LEBLOND (tenue pour caractéristique de la présence de l'acide ascorbique) était très fortement diminuée au niveau des cortico-surrénales (celles-ci sont à peine grisâtres, alors qu'elles sont franchement noires à l'état normal).

Il apparaît donc qu'au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale les surrénales se vident à la fois de leur adrénaline et de leur acide ascorbique, souvent même avant l'apparition des hémorragies.

Il va de soi que chez l'enfant et chez l'homme l'intoxication est moins intense, mais ces faits expérimentaux conduisent à l'idée qu'aussi bien que la sécrétion la fixation d'acide ascorbique peut être gravement compromise au niveau des surrénales dans la diphtérie clinique.

Sans prétendre attribuer un rôle antitoxique quelconque à cette substance, étant donné sa puissance oxydoréductrice, il semble que dans la lutte de l'organisme contre le poison diphtérique, sa présence ou son absence dans l'organisme n'est pas un fait indifférent.

Les recherches des auteurs précités leur ont montré que si l'on fait ingérer à l'animal (cobaye) de fortes doses d'acide ascorbique, 0,20, et si l'on injecte en même temps que la taxine (et en dehors d'elle)

0,10 d'ascorbate de soude, seize ou dix-huit heures après, au moment de la mort de l'animal, on trouve au niveau des cortico-surrénales une forte réaction de GIROUD et LEBLANC, marquant la présence et sans doute la fixation de l'acide ascorbique.

Dans cette intoxication expérimentale intense, il ne saurait être question de la protection de l'organisme contre le poison diphtérique par l'acide ascorbique; mais on peut se demander si dans les cas humains (où les intoxications les plus sévères sont infiniment moins graves que cette intoxication expérimentale) le fait de pouvoir « faire le plein de la cortico-surrénale, et sans doute aussi de l'hypophyse, etc., en acide ascorbique, ne constitue pas un apport thérapeutique dont la clinique se doit de préciser l'importance.

Une réponse a été donnée à cette question par PH. BAMBERGER et L. WENDT. Les considérations qui ont intéressé les auteurs lyonnais les ont amené à utiliser les hormones de cortico-surrénales modernes et l'acide ascorbique, dans 8 cas de diphtérie sévère.

Il est donné 5 de ces observations dont voici la première : enfant de 8 ans ; entré au 4^e jour avec une diphtérie sévère; dépôts épais gris-blancs; luette tuméfiée et en partie nécrosée ; ganglions tuméfiés avec œdème périganglionnaire. On administre 30.000 unités antitoxiques. Le lendemain, pouls petit, mou et lent ; pâleur. Le 11^e jour après l'entrée, le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigts, vomissement, apathie. On donne 500 milligrammes de vitamine C et 6 cm³ d'extrait de cortico-surrénale, dose qui est

renouvelée le lendemain. Le 13^e jour après l'entrée, le poulx est plein, tendu, le rebord du foie est palpable sans plus ; pas de sensations subjectives. Guérison.

Les mêmes phénomènes ont été analogues dans les 4 autres cas. Mais, par contre, 2 enfants ne purent être sauvés, bien que chez eux la mort semble avoir été retardée de 4 à 5 jours, une amélioration nette de plusieurs heures étant survenue pendant les premiers temps du traitement après chaque injection. D'ailleurs, ces enfants n'ont pas succombé à la mort précoce par diphthérie dans laquelle la conscience est conservée jusqu'aux derniers moments, bien qu'il y ait une angoisse de mort et des douleurs cardiaques. D'autre part, les constatations électrocardiographiques ont montré chez les malades traités sans résultats un bloc complet qui n'existait pas chez les enfants qui n'ont pas succombé. BAUMBERGER et WENDT, bien que n'ayant pas jusqu'à présent utilisé cette thérapeutique d'une façon systématique, croient qu'étant donné les résultats remarquables obtenus par eux, on peut recourir à ces médicaments dès le début de la maladie dans tous les cas sévères.

INFLUENCE DE LA VITAMINE C SUR L'ASPECT HISTOLOGIQUE DES GLANDES ENDOCRINES

GIEDOSZ rapporte à la Société de Biologie de l'Université de Lwow, les expériences qu'il a pratiquées pour démontrer l'influence de la vitamine C sur l'aspect histologique de quatre glandes : hypophyse, thy-

roïde, ovaires et capsules surrénales. L'aspect histologique de ces glandes montre que l'acide ascorbique déclenche chez le lapin une stimulation du système des cellules oxyphiles et basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse, les lobes postérieur et intermédiaire, n'ont subi aucun changement.

Thyroïde. — La vitamine C stimule la production hormonale de la thyroïde, à l'opposé de la vitamine A qui détermine un arrêt.

Ovaires. — La vitamine C provoque des lésions qui plaident en faveur de l'exagération de l'activité traduite par la multiplication des follicules mûrs et l'apparition des corps jaunes.

Capsules surrénales. — Accroissement très net tantôt de la zone glomérulée seule, tantôt des autres zones, seules ou avec la zone glomérulée. L'influence de la vitamine C employée était très nette, caractérisée par une augmentation considérable de la zone corticale.

Cet auteur conclut que la vitamine C exerce sur l'hypophyse une action excito-sécrétoire qui aboutit à la production des hormones jouant le rôle d'excitants fonctionnels sur les glandes ci-dessus mentionnées.

Dans une autre série d'expérience, GIEDOSZ avec ELMER et SCHEPS a confirmé le rapport antagoniste entre vitamine C et thyroïde en injectant de l'acide ascorbique à des cobayes en état d'hyperthyroïse expérimentale. L'acide ascorbique empêche nettement l'action de la thyroïdestimuline chez l'animal et cet

arrêt dépend des doses réciproques de vitamine et de la thyroestimuline.

**UTILISATION DE L'ACIDE ASCORBIQUE
EN OBSTETRIQUE
PENDANT LA GESTATION ET LA LACTATION**

On trouve dans les surrénales du fœtus et du nouveau-né, des réserves de vitamine C, ce qui amène à conclure que pendant la grossesse, les besoins de vitamine C doivent augmenter.

La teneur du lait de femme en acide ascorbique varie suivant l'époque de la lactation. Pendant la période colostrale elle atteint un maximum et baisse ensuite progressivement. Pendant un mois elle reste à peu près constante (100 cm. décolorent 40 à 50 cmc. du réactif Dichlorophénolindophénol). Cette valeur est à peu près double de celle que l'on trouve dans le lait de marché, moyen, de bonne qualité. Dans quelques cas le lait de femme contient quatre fois plus d'acide ascorbique, que le lait de vache de bonne qualité.

D'autre part, l'excrétion de vitamine C par l'urine dépend soit de l'administration, soit de la consommation de ce corps, ainsi que d'une série d'autres facteurs. En éliminant autant que possible tous ces autres facteurs, on peut arriver à déterminer la consommation de vitamine C en tenant compte, d'une part, des quantités administrées, et d'autre part, des quantités éliminées. Cette méthode a été utilisée chez une série de sujets auxquels il était administré, par

injection, de l'acide ascorbique. Ensuite la teneur en acide ascorbique de l'urine était déterminée par la méthode colorimétrique. Les recherches se sont étendues, d'abord à 21 femmes non gestantes, à 23 femmes gestantes près du terme et à 22 nourrices.

Il s'agissait dans tous les cas de femmes parfaitement saines, dont l'urine ne contenait aucune bactérie et qui étaient soumises à un régime hospitalier usuel sans aucune particularité, comme par exemple des jours de fruits.

Pour comparer les résultats obtenus, il a été dressé trois courbes qui délimitent une surface manifestement plus grande pour les non gestantes que pour les gestantes et surtout pour les nourrices.

Il y a lieu de déduire des résultats ainsi obtenus, que *les besoins en vitamine C sont au maximum chez les nourrices, un peu plus faible (mais encore augmenté) chez les gestantes, et au minimum chez les non gestantes.*

Ainsi donc ces résultats, ainsi que ce que nous savons du rôle que joue l'acide ascorbique, dans l'équilibre du corps humain normal, dans la prévention des intoxications et infections, dans les carences frustes, permet d'avancer qu'à une période où les actions métaboliques sont au maximum où la fatigue et par tant la fragilité de la femme sont très grandes, l'acide ascorbique peut et doit être employé, comme facteur entrophique, chez la femme normale, comme facteur de soutien chez les femmes de santé médiocre.

ACIDE ASCORBIQUE ET MALADIES DU CŒUR

L'utilisation de l'acide ascorbique dans les maladies du cœur n'a jamais été signalée en France. Néanmoins sans que l'on puisse invoquer à cet égard des résultats extraordinaires, son emploi mérite là encore, d'être signalé.

L'acide ascorbique détermine un certain degré de ralentissement du cœur. Ce phénomène ajouté à la réduction du volume du sang, à l'augmentation de la diurèse et à l'abaissement de la température, font penser que le tonus du vague s'élève sous l'influence de l'acide ascorbique.

Le pouvoir vagotonique de ce médicament est donc intéressant. *Il rappelle les effets de la digitale* et on sait que l'administration de vitamine C est pratiquée en *Amérique en cas d'infection du myocarde*. Ces effets pharmacodynamiques de l'acide ascorbique étant établis, on peut admettre que ce médicament prenne place dans la série des tonicardiaques mineurs dont l'action, quoique faible, est néanmoins certaine. On pourra donc l'utiliser avec fruit — comme cure d'entretien — comme médicament « de repos » de l'insuffisance cardiaque entre deux séries de médicaments plus actifs, ouabaïne ou digitale.

L'ACIDE ASCORBIQUE EN PATHOLOGIE INTESTINALE

L'acide ascorbique n'a été que très peu employé en pathologie intestinale. Cependant certains auteurs en signalent de bons résultats dans cette spécialité

Géja HÉTÉNYI a été amené à traiter la colite grave par l'acide ascorbique, d'abord à cause de l'action hémostatique de ce corps, et ensuite parce que le régime des sujets atteints de cette maladie est souvent d'une extrême monotonie et dépourvu de produits riches en vitamine C. Le nombre des cas traités par cet auteur s'élève à 7. Dans 2 d'entre eux, il s'agissait de colite d'origine dysentérique ; dans 3 cas il y avait proctosigmoïdite chronique ulcéreuse d'origine inconnue ; chez un garçon il y avait proctite ulcéreuse également d'origine inconnue et enfin, dans un cas, un carcinome du rectum qui avait d'abord été traité comme une colite grave.

Dans certains de ces cas, les résultats ont été très remarquables. notamment chez un homme de 56 ans ayant eu antérieurement une dysenterie et présentant depuis quelques années, et deux ou trois fois par an, des crises de diarrhée avec selles sanglantes et fièvre légère, état qui s'accroît progressivement. HÉTÉNYI administre à partir du 4^e jour, d'abord 2 fois, puis 1 fois par jour, 150 milligr. d'acide ascorbique en injections intraveineuses. Le résultat a été immédiat : les hémorragies ont cessé et les selles quotidiennes qui étaient innombrables à l'entrée se sont réduites à

1 ou 2, en même temps que le pus disparaissait et que la fièvre tombait. Dans 4 autres cas les résultats ont été bons ou en tout cas intéressants.

ACIDE ASCORBIQUE ET THERAPEUTIQUE OPHTALMOLOGIQUE

ACIDE ASCORBIQUE ET HÉMORRAGIES INTRAOCULAIRES

Quoique dans la règle les accidents oculaires du scorbut soient contingentés, TALLEI souligne la grande variabilité de siège et d'étendue des hémorragies (intraorbitaires, rétiniennes, sous-conjonctivales) accompagnées parfois d'exophtalmie. Sur les 329 cas de scorbut observées par DE BUYS, l'exophtalmie n'a été constatée que 40 fois, et dans son article TALLEI en rapporte 2 cas personnels (il s'agissait d'exophtalmie unilatérale exclusivement). Il ajoute que chez l'adulte scorbutique on peut également constater de l'irididis, un processus typique de keratite parenchymateuse de l'œdème papillaire ou une névrite optique avec papillite. Dans la maladie de Barlow, le polymorphisme clinique des manifestations oculaires est moindre, et elles se bornent à des hémorragies palpébrales ou sous-conjonctivales, mais surtout intraorbitaires, avec exophtalmie secondaire.

TILLIEZ et FRAUDAS ont imputé plusieurs cas d'hémorragies rétiniennes à des avitaminoses ; alors que FRAUDAS incrimine la carence fréquente en facteur A et souligne le succès de l'hépatophagie (1929) TILLIEZ

considère surtout ces hémorragies comme des manifestations d'avitaminose ou de dysvitaminose C.

Il doit en être de même d'ailleurs de quelques hémorragies récidivantes du corps vitré survenant chez des sujets dont la crase sanguine est modifiée dès lors en favorisant la coagulation et en modifiant le rapport des protéines du sérum en faveur de l'albumine.

Il a d'ailleurs été observé et publié (VILLARD VIALLEFONT et DIACONO, Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier et Languedoc, 1935) un cas typique d'hémorragie récidivante du vitré survenant au début tous les quinze jours environ chez un sujet de 24 ans, soumis plusieurs mois durant à un régime déficitaire avant son hospitalisation ; de nouvelles hémorragies purent être prévenues par l'administration d'acide ascorbique

ACIDE ASCORBIQUE ET CATARACTE

En 1933 parurent plusieurs travaux sur le métabolisme normal et pathologique du cristallin : sa composition chimique exacte, le rôle joué par la vitamine C dans ses phénomènes d'oxydo-réduction et dans le déterminisme de la cataracte, firent l'objet des recherches de BIRCH et DANN, de von EULER et MARTIN (1933), de MULLER, BUSCKKE, GUREWITECH et BRUHL (1934), de BIETTI et de NORDMANN (1935).

Exposons les principaux résultats obtenus par ces chercheurs. En juin 1933, BIRSCH et DANN décèlent de

la vitamine C dans le cristallin de mouton et un mois après, HARIN en signale de grandes quantités dans l'humeur aqueuse. A la lumière de ces données, MULLER aborde le problème étiologique si complexe de la cataracte en se plaçant sur le seul terrain expérimental.

Grâce aux nombreuses substances oxydo-réductrices qu'elle contient, en particulier la vitamine C, il considère l'humeur aqueuse comme le véritable milieu nourricier du cristallin ; elle est au cristallin ce que le sang est aux tissus. *Avec l'âge, la teneur du cristallin en vitamine C diminuerait, pour augmenter dans l'humeur aqueuse* et la quantité d'acide ascorbique dosée dans le cristallin de bœuf n'est que de 30 milliigr. % par exemple, alors qu'elle est de 40 milligrammes % chez le veau. Elle serait donc d'autant plus abondante que le sujet est plus jeune.

Avec VAN WIEN, NORDMANN a fait des constatations analogues : il a déterminé très rigoureusement la teneur en vitamine C du cristallin normal et cataracté. Par le procédé de BERZONOFF qu'il préfère à celui de EILLMANS, il établit par exemple qu'un homme de 38 ans a 0,016 mmgr. de vitamine C dans son cristallin, et qu'une femme de 60 ans n'en a que 0,011 mmgr. ; *dans les cristallins cataractés l'acide ascorbique ne se trouve plus qu'à l'état de traces indosables et dans la cataracte sénile mûre, il disparaîtrait même entièrement.*

Du point de vue physiologique MULLER a également prouvé par ses expériences sur l'animal ; que le cristallin élaborait lui-même à partir de ses glucides, la

vitamine C, qu'il s'en servait pour respirer et qu'il la garantissait de toute oxydation par émission d'hydrogène.

Pour lui la cataracte résulterait donc d'une altération du métabolisme du cristallin accompagnée d'une modification de sa composition chimique et son opacification serait la conséquence de sa carence en facteur C. En faisant ingérer de la naphthaline à des lapins il a obtenu par oxydation la disparition de la vitamine C de l'humeur aqueuse, coïncidant avec une opacification cristallinienne que des injections quotidiennes d'acide ascorbique suffisaient à faire disparaître dans nombre de cas.

Au point de vue exclusivement physico-chimique et non pathogénique, NORDMANN confirme ses résultats ; il déclare qu'en règle générale l'humeur aqueuse s'oxyde dans la cataracte ; l'élévation du potentiel d'oxydo-réduction qu'il considère comme la modification la plus fidèle que l'on ait observée dans la cataracte, s'observe parfaitement dans la cataracte naphthalinique, et elle serait même antérieure à l'atteinte clinique du cristallin.

Dans ces conditions il est permis d'affirmer, dit NORDMANN que toute une série de cataractes, la cataracte naphthalinique, la *cataracte sénile*, la *cataracte endocrinienne* et certaines cataractes compliquées sont accompagnées d'une *élévation du potentiel d'oxydo-réduction et d'une diminution de la vitamine C* dans l'humeur aqueuse.

L'interprétation pathogénique de ces constatations physico-chimiques soulève de sérieuses objections. D'aucuns n'ont pas hésité à attribuer à la disparition de la vitamine C le rôle de facteur déclanchant de la cataracte, d'autres se sont élevés contre cette opinion.

Quoi qu'il en soit, bien que discuté encore — l'acide ascorbique peut donc jouer là un rôle non négligeable que son innocuité peut rendre légitime dans bien des cas.

Nous avons tiré les aliments de ce chapitre de l'excellente thèse de E. DIACONO : « L'œil dans les avitaminoses ».

ACTION ANTITUMORALE DE NOUVEAUX SELS COMPLEXES SOLUBLES, FERRICO-ASCORBIQUES

C'est sous ce titre que F. ARLOUIF, A. MOREL, A. JOSERAND ont récemment présenté à l'Académie des Sciences, une nouvelle indication thérapeutique de l'acide ascorbique.

C'est sur ce chapitre que nous terminerons cette revue générale, d'un médicament « aux multiples usages ». Ces auteurs ont poursuivi depuis le début de l'année l'étude de l'activité antitumorale de divers constituants des surrénales. Ils ont en particulier étudié l'action de deux produits préparés à l'état solide et employés après solubilisation dans l'eau. Le premier de ces corps dérive du chlorure ferreux et de l'ascorbate de soude, le second du chlorure ferrique sur le premier produit de l'acide ascorbique. Ils ont reçu les noms de *ferroscorbone* et *ferriscorbone*.

Ces produits sont injectés par voie intraveineuse ; les malades traités ont été choisis uniquement parmi des cas très graves, ne pouvant plus bénéficier des ressources de la chirurgie et de la radiothérapie.

Les observations cliniques n'ont pas encore été suffisamment prolongées pour qu'on puisse parler de guérison, *toutefois ces produits paraissent avoir une action certaine sur les néoplasmes inopérables*. Après des injections intraveineuses quotidiennes de 0,025, poursuivies pendant 8 à 10 jours les lésions se désinfectent et la tumeur diminue. On constate une détersion et une désodorisation des ulcérations, une reprise de l'état général du poids, de l'appétit. Vers la dixième injection, on voit apparaître assez souvent des œdèmes péritumoraux, d'ailleurs favorablement influencés par la théobromine.

Le ferriscorbone paraît moins actif et améliore plus lentement l'état général. Avec ce sel complexe, tout semble se passer comme si le calcium favorisait des processus de défection intra-néoplasique ; son action cancerolytique ne paraît pas jusqu'ici être spécifiquement **cancéricide**.

Au contraire, une telle action **cancéricide** paraît pouvoir être exercée par le complexe ferricoplombosastique (ferro-scorbone) dont les premiers essais sont **encourageants**.

L'emploi de ces substances paraît susceptible d'amener une stabilisation prolongée, que les auteurs ont observée dans 3 cas de cancer de la langue, inopérables, traités depuis plus de six mois. Il faut pour-

suivre le traitement assez longtemps et ne pas faire des doses trop faibles.

Selon les auteurs, peuvent bénéficier de cette méthode les cancers de la langue, de l'amygdale, de l'estomac, de l'utérus, inopérables, ou résistants à la radiothérapie, ainsi que les adénopathies néoplasiques. Ils ont pu dans certains cas, observer une régression suffisante de celles-ci pour permettre une exérèse antérieurement impossible.

Parmi les contre-indications, il faut citer : les tumeurs fistulisées à la peau et très largement ulcérées, les cancers de l'œsophage ou du larynx, en raison des risques d'œdèmes péri-lésionnels. La cachexie avancée est également une contre-indication, un minimum de résistance étant nécessaire pour pouvoir supporter le traitement. Celui-ci n'est applicable qu'aux tumeurs confirmées et ne paraît pas pouvoir être utilisé comme moyen prophylactique.

L'action thérapeutique observée serait sous la dépendance du pouvoir d'activation des processus fermentaires, que possèdent à un haut degré les associations de vitamine C avec certains métaux — et en particulier le fer.

CONCLUSIONS

La synthèse de l'acide ascorbique (dont l'identité avec la vitamine C n'est plus à démontrer) est actuellement réalisée, ce qui permet d'administrer cette vitamine d'une façon précise.

Son emploi thérapeutique a montré son innocuité absolue, sans danger d'hypervitaminose, chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte.

La voie parentérale (intramusculaire et intraveineuse), paraît beaucoup plus effective, car l'acide ascorbique pris par la bouche est, sinon inactif tout au moins beaucoup moins actif. On ne le donnera par la bouche que dans les cas où de très fortes doses ne sont pas immédiatement utiles.

L'acide ascorbique a été employé dans de multiples affections avec des résultats variables, mais toujours intéressants.

1° AVITAMINOSES

Son indication majeure est évidemment le scorbut, rare dans nos pays; mais de multiples travaux ont souligné la fréquence considérable chez le jeune enfant, et même chez l'adulte, des formes frustes d'avitami-

nose C, d'états de carence et de précarence, où l'action de l'acide ascorbique est absolue et immédiate.

Des affections d'étiologie indéterminée jusqu'alors : certaines dystrophies du nourrisson, la maladie coeliaque de S. Gee, sont actuellement rattachées par certains auteurs à la carence en vitamine C, et l'emploi de l'acide ascorbique a donné dans ces cas d'excellents résultats.

2° INFECTIONS.

L'action de l'acide ascorbique a été essayée avec fruit au cours des infections. Des recherches expérimentales ont montré l'influence de la vitamine C sur certains agents pathogènes, tels que celui de la diphtérie, et au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye.

Cependant, l'acide ascorbique ne semble pas avoir un rôle antiinfectieux véritable, il semble agir surtout, en réglant et en facilitant les processus d'oxydation et de réduction comme un *entrophique* puissant.

3° MALADIES DU SANG ET HÉMORRAGIES.

L'acide ascorbique employé comme hémostatique au cours de nombreux syndrômes hémorragiques, semble avoir (à condition de l'employer par voie parentérale et surtout intra-veineuse, à très fortes doses, 150-200-300 milligr.)

Un quadruple effet sur :
l'étanchéité des capillaires;

la coagulation du sang;
la régénération sanguine et l'augmentation du taux
de l'hémoglobine;
l'augmentation des plaquettes sanguines.
Ses effets ne sont pas définitifs, mais transitoires.

4° DERMATOLOGIE.

a) L'action de l'acide ascorbique sur la pigmentogénèse est indiscutable. Il semble agir, soit directement comme catalyseur des oxydations cutanées, soit indirectement en rétablissant certaines fonctions neuro-endocrines;

b) L'acide ascorbique possède des propriétés désensibilisantes exceptionnelles.

5° CARDIOLOGIE.

L'acide ascorbique possède une action excitante sur le vague; ses effets rappellent ceux de la digitale.

6° TUMEURS.

Des travaux trop récents pour pouvoir être déjà avancés sans réserves, soulignent, associés à certains métaux, son action cancérolytique, la stabilisation de certaines tumeurs au-dessus des ressources chirurgicales et radiothérapiques.

7° ACIDE ASCORBIQUE ET GLANDES ENDOCRINES.

La présence, en quantité considérable de l'acide ascorbique au niveau de certaines glandes endocrines,

soulève le problème des relations existant entre : vitamines et hormones. L'acide ascorbique semble avoir une action analogue à celle des extraits cortico-surrénaux. Il n'a cependant donné aucun résultat dans la maladie d'Addison.

8° OPHTALMOLOGIE.

L'acide ascorbique a été employé avec fruit dans certaines affections oculaires, sa présence en grande quantité dans le cristallin normal, sa disparition dans le cristallin caractérisé, soulève le problème non résolu de la pathogénie de cette affection.

En définitive, comme tous les médicaments nouveaux, l'acide ascorbique a provoqué des recherches nombreuses, on l'a employé un peu partout en pathologie, dans des directions très diverses il débord largement le champ du scorbut et de ses méfaits.

Ses résultats sont souvent excellents.

Son emploi est à recommander.

Il ne faut cependant pas tomber dans l'excès qui suit toujours les « débuts » d'une thérapeutique nouvelle. La précision des moyens d'étude dont nous disposons maintenant, ne manquera pas de confirmer les résultats acquis et de rendre importants les progrès que l'on peut légitimement attendre à bref délai dans tout ce domaine.

Vu le Doyen *Vu le Président de thèse,*
ROUSSY. CLERC

Vu : Le Recteur,
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

I. — VITAMINE C ET ACIDE ASCORBIQUE

- A.-V. SZENT GYÖRGYI. — Observations sur les fonctions des systèmes péroxydasiques du cortex surrénal. Description d'un nouveau dérivé hydrocarboné (*Bioch. J.* 1918, 22-1387).
- J.L. SVIRBELY, A.V. SZENT GYÖRGYI, W.N. HAWORTH, E.L. HIRST et J.W. REYNOLDS. — Acide hexuronique et facteur antiscorbutique (*Nature*, 1932, 16, Av. 576 et 7 Mai, 690).
- J.L. SVIRBELY et A.V. SZENT GYÖRGYI. — La nature chimique de la vitamine C (*Bioch J.*, 1932, 26-865 et 1932, 27-279).
- A.V. SZENT GYÖRGYI. — L'acide ascorbique (*Bulletin Soc. Ch. Bio.*, n° 6, juin 1933, I, XV).
- W.M. CAHILL. — Recherches sur le facteur antiscorbutique (*Bull. S. Ch. Bio.*, Décembre 1933, n° 10, I, XV).
- RANDOIN Mme L. et R. NETTER. — La nature chimique de la vitamine C ou des vitamines C (*Bull. Soc. Ch. Bio.*, Février 1933).
- P. DE GRACIAUSKY. — Notions récentes sur la vitamine C (*Paris Médical*, 11 Avril 1936).
- C. BOMSKOV. — Metodik des Vitaminforschung, Leipzig 1935.
- R. ROGÉ. — Indications thérapeutiques de l'ac. ascorb. (*L'hôpital*, Juillet 1936).
- ABI et EPSTEIN. — Cevitamie Acid. (Ascorbicacid) in the Treatment of Infantile Scurvy (*Jour. of Am. Med. Assoc.*, 23 Février 1935, p. 634).
- RAUDOIN (Mme L.) et SIMONNET. — Les vitamines (*Doin*, édit).

II. — AFFECTIONS PRÉ-SCORBUTIQUES, ANÉMIES
CHEZ LES NOURRISSONS, LES ENFANTS ET LES ADULTES

- J. BINDSCHIEDLER. — La dystrophie présorbutique du nourrisson (*Strasbourg Médical*, n° 14, 1930, 309 - *Bull. Gén. Thérap.*, 1931, 182-536).
- P. ROHMER et BINDSCHIEDLER. — Action stimulante de la vitamine C sur cert. dystrophies (*Presse Méd.*, 1931, 1612).
- E. MATHIEU et E. LEWY. — Le traitement des anorexies de causes névropathiques chez le nourrisson (*Le Bull. Méd.*, n° 43, 1931 - *Presse Médicale*, 1932, 41).
- RIBADEAU-DUMAS, MATHIEU et WILLEMIN. — L'arrêt de croissance des nourrissons du 6^e au 8^e mois, symptômes de carence fruste (*Pédiatrie*, Août 1930).
- RIBADEAU-DUMAS. — Les carences frustes du premier âge (*Presse Médicale*, 4-2-1931).
- P. BERTOYE. — Les f. frustes et latentes des avitaminoses (*Congrès de Pédiatrie*, Strasbourg, Octobre 1931).
- FRONTALI (Florence). — Symptômes capillaires dans les formes frustes du scorbut infantile (*Congrès de Pédiatrie*, Strasbourg, Octobre 1931).
- LELONG et CHABRUN. — La fièvre scorbutique (*Rev. Franc. de Pédiatrie*, VII, 1931).
- L.J. HANIS. — Vitamines en Pédiatrie (*Lancet*, 1933, 215-357).
- R. WAGNER. — Prophylaxie et traitement des avitaminoses de l'enfance (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1933, 241).
- E. MEULENGRACHT. — Scorbut chez les hommes vivant seuls (*Acta Med. Scand.*, 1927, 67-43).
- S.R. METTIER, G.R. MINOT, W.C. TAYLOR. — Scorbut chez les adultes en particulier, effet d'une alimentation riche en vitamine C sur la formation du sang (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1930, 95-1089).

III. — AC. ASC. ET MALADIES DU SANG

J.R. DREYFUS. — Les succès du nouveau traitement de la diathèse hémorragique (*Presse Médicale*, 8 Avril 1936).

W.M. NWODWORK. — Essai de détermination du mécanisme des hémorragies au cours du scorbut (*Z. Ges. Exp. Med.*, 1928, 58-424).

G.F. GÖTHLIN. — Méthode de détermination de la résistance des capillaires de la peau et estimation indirecte du standard individuel de vitamine C (*Klin. Wochenschr.*, 1932, 1469).

G.F. GÖTHLIN. — Aperçu d'une méthode de détermination de la résistance des capillaires de la peau et estimation indirecte du standard individuel de vitamine C (*J. Lab. Clin. Méd.*, 1933, 18-484).

LAMBIN et VAN HECKE. — Action hémostatique de l'acide ascorbique (*Soc. Belge Biol.*, 28 Septembre 1935, in *C.R. Soc. Bio.*, 120-536).

LUNNEDEI et GIANNONI. — La vitamina C nellaterapia delle diatesi emorragiche (*Rivista di Clinica medica*, mai 1935, 319).

JUN GHANS. — Die Behandlung von gynakologischen Blutungen mit vitamin C (*Klinische Woch.*, 22 Juin 1935, 899).

DALLDORF and RUSSEL. — The effect of cevitamic acid injections on capillary resistance (*J. Amer. Med. Assoc.*, 4 Mai 1935, 1701).

Ph. PAGNIEZ. — *Presse Médicale*, 18 Mai 1935 et 11 Décembre 1935).

BÖGER und SCHROEDER. — Ueber die Stillung Shwechter. Blutungen bei allen Formen der Hemorrhagischen. Diathage und der Haemophilie durch parenteral Zufuhr vor. C. Vitamin. (Cebion Merck) (*München med Woch*, 1934, p. 1335).

E. VOGT. — Neberdie Behandlung. gynäkologischen Blutungen mit Vitamine C. Mürechen (*Med Woch.*, 14 Février 1935, 263).

- S.R. METTIER et W.B. CHEW. — Anémie scorbutique. Effet d'un régime vitaminé sur la formation du sang dans le scorbut expérimental du cobaye (*J. Exp. Med.*, 1932, 55-971).
- MOURIQUAND, LEULIER, SCHOEN. — Sur l'action hématopoïétique de fortes doses de jus frais (*Presse Médicale*, 29-790).

IV. — MALADIES INFECTIEUSES

- G.M. FINDLAY. — Rapports entre la vitamine C et l'infection microbienne (*J. Path. and Bact.*, 1923, 26).
- C.H. WECKMANN, V.E. NELSON et E.S. FULMER. — Pouvoir immunisant des vitam. (*Jour. infect. dis.*, 1928, 32-247).
- P. SCHMIDT-WEIGLAND et W. KOLBSCH. — Recherches expériment. sur l'influence du scorbut, sur la prédisposit. à l'infect. (*Ztschr. f. Hygiem u. Inf. Krankh.*, 1927, 108-199).
- POLONYI. — Influence de la vitamine C sur l'agent pathog. de la dipht. (*Wiener Medizinische Wochenschrift*, T. 85, n° 25, 15 juin 1935, p. 685-686).
- M. Mc. CONKEY et D.T. SMITH. — Tuberculose expérimentale chez le cobaye (*J. Exp. Med.*, 58-303 et *J. Med. Amer. Ass.*, 1933, 101-1731).
- E. LESNÉ. — La vitaminothérapie des infections (*Traité thérapeut.-Loeper*, T. IX).

V. — DERMATOLOGIE

- GIROUD, LEBLOND et RATRIMAMONGA. — *Soc. Dermat. et Syphil.*, 14 Mars 1935.
- J. DAINOW. — *Annales de Dermat. et Syphil.*, Septembre 1935.
- LAYANI, RAVINA, DOMART, ORESISTEIN. — *Soc. méd. Hôpit.*, 30 Décembre 1935.

VI. — ACIDE ASCORBIQUE ET HORMONES

- A.V. SZENT GYÖRGYI. — Vitam. C. adrénaline et capsules surrén. (*Dtsch und. Wochensch.*, 1932, 852).
- L.J. HARRIS, S.N. RAY. — Vitam. C. et cortex surrénal. Action antiscorbut. de la surrénale de Bœuf (*Bioch. J.*, 1932, 26-2067 et *Bioch. J.*, 1933, 67-303).

- R. TISLOWITZ. — Ac. ascorb. et fonct. de la cortico-surrén. (*Klinische Woch.*, T. 14, n° 46, 16 Nov. 1935, 1641-1646).
- P. BAMBERFER et L. VENDT. — Modifications de l'insuffis. circulat. dipht. par l'hormone corticosurrén. et la vitam. C (*Klin Woch.*, T. 14, 24, 15 juin 1935, 846-847).
- G. MOURIQUAND, L. SEDALLIAN et A. CŒUR. — Intoxication diphtér. et ac. ascorb. des surrénales (*Presse Médicale*, 28 Décembre 1935).
- GHEDOSZ. — Influence de vit. A. et C. sur l'aspect histologique des glandes endocrines (*C.R. Soc. Biol.*, t. CXX, n° 33, 28 Septembre 1935).

VII. — ACIDE ASCORBIQUE ET GESTATION

- P. REYHER, WALKHOFF. — Etudes sur l'action d'une alimentation pauvre en vitam. C chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né (*Münch. Med. Wochenschr.*, 1928, 2087).
- W. NEUWEILER. — Les besoins de vitam. C pendant la gestation et la lactation (*Klin. Woch.*, t. 14, n° 50, 14 Décembre 1935).
- G. MOURIQUAND et SCHŒN. — Influence protectrice de la gestation sur la carence en vitamine C (*Presse Médicale*, 1933, 1319).

VIII. — ACIDE ASCORBIQUE EN PATHOLOGIE INTESTINALE

- GEZA-HETÉNYI. — Le traitement de la colite grave par l'ac. asc. (*Klin. Woch.*, t. 14, n° 41, 12 oct. 1935).
- F.P. MACKIE et G.D. CLITRE. — Les relations entre les affections intestin. et le manque de vitamine C (*Ind. J. Med. Res.*, 1928, 16-77).

IX. — ACIDE ASCORBIQUE ET TUMEURS

- F. ARLOIN, G. MOREL et JONERAUD. — Act. sur les tumeurs en inject. intra-vein. de produits chimiques solubles, dans lesquels le fer est assoc. à la vitamine C (*C.R. Acad. des Sciences*, 19 Août 1935).

X. — ACIDE ASCORBIQUE EN OPHTALMOLOGIE

- E. DIACONO. — Thèse, Montpellier, 1934-1935. L'œil dans les avitaminoses.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	9
PLAN	13
HISTORIQUE	15

PREMIERE PARTIE

Composition chimique de la vitamine C...	17
Fonctions biologiques de la vitamine C....	20
Synthèse de la vitamine C.....	25
Propriétés physico-chimiques de la vitamine C	27
Répartition de la vitamine C dans les tissus et les aliments	32
Travaux récents sur le scorbut.....	34

DEUXIEME PARTIE

Rôle thérapeutique de l'acide ascorbique...	39
Posologie	39
Mode d'administration	41
Innocuité	42
L'acide ascorbique en clinique infantile....	43
Acide ascorbique et maladies infectieuses .	53
Acide ascorbique et maladies du sang.....	57
Traitement des hémorragies gynécologiques	68
Acide ascorbique et Dermatologie.....	70
Acide ascorbique et glandes endocrines...	78
Acide ascorbique et gestation.....	80
Acide ascorbique et maladies du cœur....	82
Acide ascorbique en pathologie intestinale.	83
Acide ascorbique en thérapeutique ophtalmologique	84
Action antitumorale de l'acide ascorbique..	88
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	95